

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linzagolix (Yselty®)

Theramex Ireland Limited

Modul 3 A

Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 05.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: FIGO-Klassifikation der Myome.....	18
Tabelle 3-2: Mögliche Symptome durch Uterusmyome.....	20
Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz von Uterusmyomen in Deutschland.....	35
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-5: Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV.....	44
Tabelle 3-6: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	58
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	59
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	63
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	64
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin).....	66
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin).....	67
Tabelle 3-15: Zusammenfassende Listung der Sicherheitsbedenken.....	81
Tabelle 3-16: Als bedeutsam identifiziertes Risiko: Abnahme der Knochenmineraldichte	82
Tabelle 3-17: Als potenziell bedeutsam identifiziertes Risiko: Adenokarzinom des Uterus, des Endometriums und der Brustdrüse.....	84
Tabelle 3-18: Als potenziell bedeutsam identifiziertes Risiko: QT-Intervall-Verlängerung...	85
Tabelle 3-19: Als potenziell bedeutsam identifiziertes Risiko: Embryo-Fetale-Toxizität.....	86
Tabelle 3-20: Als potenziell bedeutsam identifiziertes Risiko: Lebertoxizität.....	87
Tabelle 3-21: Fehlende Information: Abnahme der Knochendichte bei fortgesetzter Behandlung > 12 Monaten für Linzagolix 200 mg mit gleichzeitiger ABT und Linzagolix 100 mg mit und ohne ABT.....	89
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	91

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABT	Add-Back-Therapie
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMD	Knochenmineraldichte (<i>Bone mineral density</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CYP	Cytochrom P
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>)
E2	Estradiol
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
etc.	<i>et cetera</i>
EU	Europäische Union
EUG	Extrauterine Gravidität
EURD	<i>European Union reference dates</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GGT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (<i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>)
HAP	Herstellerabgabepreis
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor
INR	<i>International normalized ratio</i>
IU	<i>International Unit</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LASH	Laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie
LAVH	Laparoskopisch assistierte Hysterektomie
LFT	Leberfunktionstest
LSM	kleinste Quadrate Methode (least squares method)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRgFUS	Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie
msec	Millisekunde
NETA	Norethisteronacetat
NOAEL	<i>no-observed-adverse-effect level</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PL	Packungsbeilage
PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PVC/PVDC	Polyvinylchlorid/ Polyvinylidenchlorid

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
QTcF	QT Fridericia-Korrekturformel frequenzkorrigierte QT-Zeit
RMP	Risiko Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	Submukös
s. o.	siehe oben
TLH	Totale laparoskopische Hysterektomie
TRFA	Transzervikale Radiofrequenzablation
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper limit of normal</i>
UPA	Ulipristalacetat
USg-HIFU	Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall
v. a.	vor allem
Vd/F	Verteilungsvolumen (<i>volume of distribution</i>)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Linzagolix (Yselty®) ist ein oral einnehmbarer Rezeptorantagonist des *Gonadotropin-Releasing-Hormone* (Gonadoliberin, GnRH) und wird gemäß Produktinformation „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ eingesetzt (1). Linzagolix wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet am 14. Juni 2022 durch die EMA aufgrund seiner hohen Wirksamkeit bei zugleich sehr guter Verträglichkeit zugelassen (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 11. November 2022 gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung: 2022-B-232) (2) wie folgt bestimmt:

„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:

- *einer symptomorientierten Behandlung:*
 - *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
 - *Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist)*
 - *Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)*
- *invasiven Behandlungsoptionen“*

Details zu den hierbei in Betracht gezogenen und durch den G-BA benannten Gestagenen und invasiven Behandlungsoptionen werden weiter in Kapitel 3.1.2 aufgeführt.

Die *Theramex Ireland Limited* (nachfolgend *Theramex*) stimmt grundsätzlich mit der Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie als geeignete zVT, bestehend aus einer symptomorientierten Behandlung einschließlich invasiver Behandlungsmethoden, mit dem G-BA überein.

Einzelne vom G-BA benannte Therapieoptionen spielen aufgrund erheblicher Einschränkungen und Limitation in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle und sind in der patientenindividuellen Gewichtung der gesamtheitlichen Betrachtung der zVT entsprechend einzuordnen. Insbesondere die Relevanz von Gestagenen und Ulipristalacetat (UPA) im Versorgungsalltag betroffener Patientinnen wird, in Übereinstimmung mit den Einschätzungen des

G-BAs aus dem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2022-B-232), als gering angesehen (2). Die zugehörige Rationale wird in Kapitel 3.1.2 ausgeführt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix wurde vom G-BA zuletzt im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11. November 2022 gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung: 2022-B-232) unter Berücksichtigung der Kriterien 1 bis 4 (2) wie folgt bestimmt:

„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:

- *einer symptomorientierten Behandlung:*
 - *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
 - *Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist)*
 - *Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)*
- *invasiven Behandlungsoptionen“*

Der Niederschrift des Beratungsgesprächs sowie der zugehörigen Evidenzsynopse ist zudem zu entnehmen, dass es sich bei den hier in Betracht kommenden Gestagenen um Chlormadinon und Levonorgestrel handelt (2, 3).

Als invasive Behandlungsmethoden werden in der G-BA Niederschrift weiter Eingriffe *„wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation“* aufgeführt (2).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Theramex stimmt unter der Berücksichtigung der Kriterien 1 bis 4 mit der Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie als geeignete zVT, bestehend aus einer symptomorientierten Behandlung unter Einschluss invasiver Behandlungsmethoden, mit dem G-BA überein (2). Theramex stimmt außerdem 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 (2). Auch wenn sich Patientinnen mitunter aufgrund der Limitationen der gegenwärtigen Therapieoptionen gegen eine interventionelle Behandlung entscheiden, handelt es sich bei mäßig bis stark symptomatischen Uterusmyomen zweifellos um eine therapiebedürftige Erkrankung, bei der ein beobachtendes Abwarten keine medizinisch angemessene Option darstellt (2).

Des Weiteren schätzt Theramex die anteilige Bedeutung von Gestagenen und UPA innerhalb der vom G-BA als patientenindividuellen Therapie bestimmten zVT als äußerst gering ein, wie nachfolgend näher erläutert wird.

So sind den Fachinformationen der vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2022-B-232) benannten Gestagene Levonorgestrel und Chlormadinon erhebliche Einschränkungen bei der symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen zu entnehmen, welche auch in der Evidenzsynopse des G-BA Beratungsgesprächs aufgegriffen wurden (2-5). Diese umfassen unter anderem Kontraindikationen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Myom-Lokalisation, einer möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Uterusmyome, die eine engmaschige Überwachung erfordert, sowie eine Einsatzbeschränkung auf isolierte Symptome eines Uterusmyoms (Menorrhagie, Hypermenorrhoe). Über die spezifischen Einschränkungen bei der Behandlung eines Uterusmyoms hinaus, führen zudem auch generalisierte Kontraindikationen gegenüber einer Hormontherapie zu wichtigen Limitationen beim Einsatz von Gestagenen, welche deren möglichen Einsatz noch weiter reduzieren (2-5). Uterusmyome präsentieren sich zudem in Bezug auf Lokalisation und Symptomatik komplex und patientenindividuell unterschiedlich. Die Anwendung von Gestagenen ist als Teil der zVT stark eingeschränkt, da sie oftmals unzureichend wirksam und häufig kontraindiziert sind, sowie ausschließlich bei isoliert auftretenden Symptomen und gleichzeitig spezifischen Myomlokalisationen zugelassen sind (2-5).

Zur Begründung der Auswahl der zVT, insbesondere dem Einschluss der nicht kausal wirksamen und nicht spezifisch für die Behandlung von Uterusmyomen zugelassenen Gestagene, führt der G-BA in der Niederschrift zu Kriterium 4 („Die Vergleichstherapie soll nach dem

allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“) aus:

„Der Befund Uterusmyom allein stellt für sich noch keine behandlungsbedürftige Erkrankung dar. Die Indikation zur Behandlung ergibt sich aus Art und Schwere der Symptome und der Belastung der Patientin durch die Symptome. Stehen einzelne Symptome im Vordergrund, kann die symptomatische Behandlung ausreichend sein.“

Und weiter:

„Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung auch Wirkstoffe infrage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht“ (2).

Auch wenn der G-BA den grundsätzlichen Einschluss der Gestagene im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie somit vor dem Hintergrund einer theoretischen Anwendbarkeit bei sehr wenigen Patientinnen in der vorliegenden Indikation begründet (2), weist der G-BA ebenfalls auf die signifikanten Einsatzbeschränkungen von Gestagenen hin, wie der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung: 2022-B-232) zu entnehmen ist:

„Die Gestagene Chlormadinone und Levonorgestrel [...] sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zugelassen. Für das Levonorgestrel [...] stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. [...] Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft [...] verschlechtert haben (2).“

Ergänzend hierzu schätzt der G-BA ein, dass Gestagene für den überwiegenden Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind:

„Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung [...] ausreichend ist (2).“

UPA wurde 2020 ein bedeutsames Risiko zur Entwicklung von Leberschäden nachgewiesen, welche bis hin zu notwendigen Lebertransplantationen führten (6-8). Im Folgenden wurde die Zulassung zur Behandlung von Uterusmyomen drastisch eingeschränkt, sodass UPA heutzutage nur selten, d. h. in begründeten Ausnahmefällen ohne Alternative und unter Abwägung der Risiken eingesetzt wird (6-8). Entsprechend wurde die Therapie auch vom G-BA innerhalb der zVT als medikamentöse Reserveoption in der Behandlung von Uterusmyomen und mit deutlichen Einschränkungen positioniert (Beratungsanforderung: 2022-B-232) (2):

„Ulipristalacetat ist aufgrund eines erhöhten Risikos für Leberschäden nur für einen sehr eingeschränkten Patientenkreis zugelassen (prämenopausale Frauen mit Uterusmyom, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten mehr gibt; d. h. eine Embolisation von Uterusmyomen und/oder chirurgische Eingriffe nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind). Unter Berücksichtigung fehlender Alternativen und entsprechendem Leidensdruck, kann Ulipristalacetat im individuellen Fall jedoch eine Option im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen (2).“

Als weitere Therapieoption steht die fixe Kombinationstherapie des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix mit Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) zur Verfügung. Die Anwendung von Relugolix/E2/NETA ist insbesondere durch Kontraindikationen der hormonhaltigen Komponente E2/NETA des Kombinationsprodukts eingeschränkt und kommt für einen bedeutenden Anteil der betroffenen Patientinnen nicht in Frage. Wesentliche Kontraindikationen sind beispielweise eine Migräne mit Aura oder ein hohes Thromboserisiko (9). Zudem entscheiden sich viele Patientinnen nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung gegen eine hormonhaltige Therapie und lehnen diese ab (siehe Kapitel 3.2.2).

Unter dem Argument der starken Einsatzbeschränkung von GnRH-Rezeptoragonisten (Zulassung ausschließlich für den präoperativen Einsatz bei Uterusmyomen) sowie Tranexamsäure (primärer Einsatz in der Akuttherapie bei starken Blutungen), nimmt der G-BA diese Therapieoptionen von der patientenindividuellen zVT aus (2). Dieser Einschätzung schließt sich Theramex an.

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 invasiven Behandlungsmethoden werden in der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs unter Berücksichtigung der Kriterien 1 bis 4 stark invasive Eingriffe wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation aufgeführt (2). Grundsätzlich stehen darüber hinaus als weitere nicht-medikamentöse Behandlungsmethoden die Magnetresonanz-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS), die Ultraschall-gesteuerte hochintensive fokussierte Ultraschalltherapie (USg-HIFU) sowie die transzervikale Radiofrequenzablation (TRFA) zur Verfügung. Aufgrund der untergeordneten Relevanz in der Versorgung sowie dem bislang nicht abschließend geklärten Nutzen und Risiko, werden diese Optionen im Rahmen der zVT nicht weiter berücksichtigt (10-13). Theramex stimmt mit der vom G-BA getroffenen Auswahl der im Anwendungsgebiet gängigen und im Rahmen der zVT zu berücksichtigenden invasiven Therapieoptionen (Hysterektomie, Myomektomie, Myomembolisation) überein.

Zusammenfassend besteht die zVT somit aus Sicht von Theramex und in Übereinstimmung mit dem G-BA aus einer patientenindividuellen Therapie unter Einschluss einer symptomorientierten (medikamentösen) Behandlung, einschließlich invasiver Behandlungsmethoden. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sowie diverser Limitationen der einzelnen Therapieoptionen ist eine individuelle Betrachtung der Therapieoptionen zwingend notwendig.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Linzagolix, sowie die Informationen zu den Anwendungsgebieten und Einsatzbeschränkungen der therapeutischen Optionen innerhalb der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind den entsprechenden Produkt- und Fachinformationen sowie aus der Niederschrift und Evidenzsynopse zum stattgehabten G-BA-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2022-B-232) nach § 8 AM-NutzenV vom 11. November 2022 entnommen (1-5, 8, 9).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). *Yselty: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Linzagolix)*. Stand Mai 2023. Abgerufen am 09.07.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselty-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-232*. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Evidenzsynopse zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-232*. 2022.
4. Jenapharm. *Fachinformation Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM®*. Stand April 2024. Abgerufen am 12.07.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014461>.
5. Jenapharm. *Fachinformation Mirena®*. Stand Juni 2024. Abgerufen am 09.07.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/001149>.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Ulipristalacetat 5 mg (Arzneimittel zur Behandlung von Gebärmuttermyomen): Risiko für Leberschädigungen*. Stand Februar 2021. Abgerufen am 03.05.2023. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S_TP/s-z/ulipristalacetat.html
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II: Ulipristalacetat 5mg: Zulassungen von Arzneimitteln zur Behandlung von Gebärmuttermyomen; EMEA/H/A-31/1496*. 2021.
8. European Medicines Agency (EMA). *Esmya: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Ulipristalacetat)*. Stand Februar 2021. 2021.
9. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Relugolix)*. Stand Februar 2024. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Magnetresonanztomographie gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF)*. Stand März 2017. Abgerufen am 15.04.2024.
11. Krankenhaus Nordwest. *Phase III Study of MR-Guided Focused Ultrasound Surgery for the Treatment of Uterine Fibroids Compared to Myomectomy*. Stand Juni 2024. Abgerufen am 13.06.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03948789>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen*. Stand März 2023. Abgerufen am 15.04.2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen*. Stand März 2024. Abgerufen am 15.04.2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Symptomatische Uterusmyome betreffen einen hohen Anteil prämenopausaler Frauen.

Uterusmyome sind gutartige, hormonsensitive Tumore der glatten Muskulatur des Uterus, welche vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten (1). Es werden ca. 20-49 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter mit Uterusmyomen diagnostiziert (2, 3). Allerdings wird angenommen, dass die Anzahl von Frauen mit nicht diagnostizierten, asymptomatischen Uterusmyomen noch weit größer ist (4, 5). Laut Literatur präsentiert sich etwa die Hälfte der an Uterusmyomen erkrankten Patientinnen mit Symptomen, die eine Behandlung erforderlich machen (2, 3). In Abhängigkeit von ihrer Lage, Größe und Anzahl gehen Myome häufig mit behandlungsbedürftigen und patientenindividuell ausgeprägten Symptomen, wie chronischen, schweren menstruellen Blutungen, einschließlich plötzlich einsetzender Schwallblutungen, einer konsekutiven Anämie und starken chronischen Schmerzen einher (2, 6, 7). Dadurch sind die gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich der Leistungsfähigkeit und die täglichen Aktivitäten der betroffenen Patientinnen deutlich beeinträchtigt (2, 7, 8).

Pathophysiologie von Uterusmyomen

Uterusmyome sind gutartige, monoklonale Tumore des Myometriums, welches die Schicht aus glatter Muskulatur zwischen Endometrium und Perimetrium der Gebärmutterwand darstellt (5, 9). Jedes Uterusmyom entwickelt sich aus einer einzelnen somatischen, pluripotenten Stammzelle des Myometriums (5, 9). Die Entstehungsfaktoren der Uterusmyome sind nicht vollständig aufgeklärt, es bestehen allerdings starke Hinweise auf eine multifaktorielle Genese. Als zentraler Auslöser der Transformation einer Stammzelle des Myometriums zur Myom-Vorläuferzelle gilt ein Zusammenspiel aus unterschiedlichen Treibermutationen (*driver mutations*) und dem hormonellen Einfluss von Östrogen und Progesteron (5, 9, 10). Die Synthese von Östrogen und Progesteron erfolgt zu großen Anteilen im Ovar und wird maßgeblich über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse über das GnRH reguliert (9, 10). Dabei beeinflussen Östrogen und Progesteron die fortschreitende Tumorentwicklung des Uterusmyoms auf verschiedenen Ebenen (9).

Progesteron führt über die Interaktion mit den Myomzellen unter Beteiligung einer Vielzahl von Transkriptionsfaktoren und Signaltransduktoren zu Zellproliferation, Akkumulation extrazellulärer Matrix und zellulärer Hypertrophie und unterdrückt zudem über die Aktivierung antiapoptotischer Proteine das Absterben der Tumorzellen (5, 10).

Östrogen beeinflusst die Myomentwicklung und -größe vornehmlich indirekt, aber dennoch in bedeutendem Ausmaß, da es eine verstärkte Expression des Progesteronrezeptors in den reifen Myomzellen induziert und somit die beschriebenen Auswirkungen von Progesteron auf das Uterusmyom verstärkt (5, 9). Daneben gibt es weitere Mechanismen, über die Östrogen die Myomentwicklung unmittelbar beeinflusst, darunter die Regulation von Wachstumsfaktoren wie dem epidermalen Wachstumsfaktor (*epidermal growth factor*, EGF) und dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1). Besonders EGF spielt als lokaler Wachstumsfaktor nachweislich eine entscheidende Rolle in der Regulation des fortschreitenden Wachstums des Uterusmyoms (10). Das Tumorgewebe des Myoms ist weiterhin nicht ausschließlich auf systemisch verfügbares Östrogen aus dem Ovar angewiesen, sondern bildet Östrogen auch lokal über eine gesteigerte Aromatase-Aktivität in den Myomzellen (5). Die hohe Relevanz von Östrogen in der Pathogenese der Uterusmyome äußert sich hierbei auch dadurch, dass Frauen afrikanischer und afro-amerikanischer Abstammung, welche im Vergleich zu kaukasischen Frauen eine gesteigerte Prävalenz für diese Erkrankung aufweisen und durchschnittlich bereits in jüngerem Alter diagnostiziert werden, besonders hohe Aromatase- und Östrogen-Level im tumorösen Gewebe aufweisen (5).

Da die Entstehung und das Fortbestehen von Uterusmyomen dennoch in besonderem Maß von der hormonellen Aktivität der Ovarien abhängen, treten die symptomatischen Tumore vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auf. Dabei sind insbesondere Frauen ab einem Alter von 35 Jahren zunehmend betroffen (5, 9). Die hormonelle Kausalität in der Pathophysiologie der Uterusmyome verdeutlicht sich auch dadurch, dass mit Einsetzen der Menopause und dem hierdurch sinkenden Östrogen- und Progesteronspiegel die meisten bestehenden Myome schrumpfen und die assoziierten Symptome nachlassen (5, 9).

Eine kausal wirkende medikamentöse Therapie, die zielgerichtet alle wesentlichen hormonellen Treiber in der Pathophysiologie von Uterusmyomen adressiert, stellt daher für betroffene Frauen im gebärfähigen Alter eine besonders vielversprechende, effektive und langfristige Behandlungsmöglichkeit symptomatischer Uterusmyome dar. Die therapeutische Bedeutung der Inhibition von Progesteron als auch Östrogen über die Inhibition des GnRH-Rezeptors wird nachfolgend näher im Kapitel 3.2.2 behandelt, während der zugrundeliegende Mechanismus in Modul 2 beschrieben wird.

Risikofaktoren für die Entstehung von Uterusmyomen

Das Uterusmyom ist der häufigste benigne Tumor bei Frauen im gebärfähigen Alter und tritt bei ca. 20-49 % der Frauen auf (2, 3). Da das Wachstum von Uterusmyomen, wie zuvor beschrieben, von der hormonellen Aktivität der Ovarien abhängt, zählen eine frühe Menarche und eine späte Menopause zu den Risikofaktoren für das Auftreten von Uterusmyomen. Weitere Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese sowie eine afroamerikanische Herkunft, eine späte erste Schwangerschaft, Adipositas und Bluthochdruck (4, 11).

Klassifikationen von Uterusmyomen

Eine einheitliche Einteilung von Uterusmyomen kann anhand ihrer Lokalisation mittels der FIGO-Klassifikation vorgenommen werden (siehe Tabelle 3-1). Aus der jeweiligen Lage des Myoms lassen sich keine eindeutigen Beziehungen zu Schwere und Art der Symptomatik und der damit einhergehenden Belastung der Patientinnen ableiten, da neben der Lokalisation auch weitere Faktoren wie Größe oder Zahl der Myome von Bedeutung für Symptomatik und den individuellen Leidensdruck sind. Ob und wie ein Uterusmyom behandlungsbedürftig ist, ergibt sich vorrangig aus der vorliegenden Symptomatik, dem subjektiven Leidensdruck und der Belastung der Patientin sowie insbesondere auch ihrer Präferenz hinsichtlich der Therapie, da sich einige Behandlungsoptionen z. B. negativ auf einen Schwangerschaftswunsch auswirken können bzw. diesen unmöglich machen (12). Aus der FIGO-Klassifikation allein lässt sich dies nicht ableiten.

Tabelle 3-1: FIGO-Klassifikation der Myome

SM - Submukös	
0	Gestielt, reicht bis ins Cavum uteri
1	< 50 % intramural
2	≥ 50 % intramural
O – („others“) Andere	
3	100 % intramural, Kontakt zum Endometrium
4	Intramural
5	Subserös, ≥ 50 % des Myoms liegen intramural
6	Subserös, < 50 % des Myoms liegen intramural
7	Subserös gestielt, in die Peritonealhöhle reichend
8	Sonstige (z. B. zervikal oder intraligamentär)
Hybridmyome: Myom beeinträchtigt sowohl Endometrium als auch Serosa. Die Beschreibung erfolgt mit zwei entsprechenden Ziffern: Die erste Ziffer beschreibt die Beziehung zum Endometrium, die zweite Ziffer beschreibt die Beziehung zur Serosa.	
Abkürzungen: SM: Submukös; z. B.: zum Beispiel.	
Quelle: (13)	

Diagnose der Uterusmyome

Uterusmyome werden häufig erst spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert (14). Von Uterusmyomen betroffene Frauen wissen oft nicht, dass die Beschwerden, die sie während ihrer Periode empfinden, nicht den normalen Beschwerden einer Periode zuzurechnen sind (4). Darüber hinaus können viele Frauen nicht zuverlässig erkennen, wann eine Menstruationsblutung per se als übermäßig bezeichnet werden kann. Auch existiert bei den betroffenen Frauen wenig Kenntnis über die gesundheitlichen Konsequenzen, die eine regelmäßige übermäßige Menstruationsblutung und eine damit verbundene Anämie haben können (4, 15). Das führt dazu, dass die an einem Uterusmyom erkrankten Frauen häufig erst bei einer großen Belastung und einem dementsprechend großen Leidensdruck ärztliches Fachpersonal aufsuchen (14).

Wird ärztliches Fachpersonal aufgesucht, liefert die gängige Diagnostik jedoch ein eindeutiges Ergebnis. Die Diagnostik besteht aus Anamnese, einer gynäkologischen Untersuchung, sowie einer weiterführenden apparativen Diagnostik, insbesondere der vaginalen Sonographie. Zur Anamneseerhebung werden vor allem Zyklusanomalien wie die Hypermenorrhö, Dysmenorrhö und Metrorrhagie abgefragt. Außerdem ist das Vorkommen von Unterbauchschmerzen, Fremdkörpergefühl, Miktions- und Defäkationsbeschwerden pathognomisch für Uterusmyome (16).

Durch eine vaginale Sonographie können die Uterusmyome visualisiert und eine generelle Formveränderung des Uterus festgestellt werden. Uterusmyome stellen sich im Gegensatz zu malignen Veränderungen des Uterus (z. B. eines Sarkoms) mit einer ausgeprägten Vaskularisation am Rand und geringer Vaskularisation im Zentrum dar (16).

Berichten die Patientinnen über eine Hypermenorrhö sollte außerdem eine Anämiediagnostik mit Erhebung des Hämoglobins (Hb), Hämatokrits (Hkt) und des Ferritins durchgeführt werden (16).

Uterusmyome verursachen ernste Symptome, die die Lebensqualität der Patientinnen erheblich und langfristig beeinträchtigen.

In der Literatur wird angenommen, dass sich ungefähr die Hälfte der an Uterusmyomen erkrankten Patientinnen mit Symptomen präsentiert, die eine Behandlung erforderlich machen (2, 3). Die Ausprägung der Symptome ist dabei patientenindividuell oft heterogen (4). Eine Übersicht der Symptome, die bei Frauen mit Uterusmyomen auftreten können, ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Mögliche Symptome durch Uterusmyome

Mögliche Symptome durch Uterusmyome	
Symptomgruppe	Symptommanifestation
Blutungsanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Hypermenorrhö (Blutverlust/Monatsblutung > 80 ml) • Metrorrhagie (Zwischenblutungen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sekundäre Anämie (Hb < 12 g/dl) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eisenmangel (< 15 µg/dl): <ul style="list-style-type: none"> • u. a. Müdigkeit • Infektanfälligkeit • Dysphagie • Orale Läsionen • Nagelanomalien ▪ Starker Eisenmangel (< 12 µg/dl) <ul style="list-style-type: none"> • u. a. erhöhtes Schlaganfallrisiko • Retinopathie • Risiko zerebraler Sinusvenenthrombose ▪ Erhöhtes postoperatives Risiko und verschlechterter postoperativer Outcome durch Eisenmangelanämie (z. B. verbunden mit längerer Krankenhausverweildauer, erhöhter Mortalität) ▪ Transfusions-bedingte Komplikationen/Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Reaktionen • Infektionen
Myom-bedingte Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Dysmenorrhö (uterine Schmerzen) • Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) • Prämenstrueller Schmerz • Kompressionsschmerz benachbarter Organe durch Raumforderung des Uterusmyoms
Reproduktionsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilität/reduzierte Fertilität • Schwangerschaftskomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aborte ○ Extrauterine Gravidität (EUG) ○ Ungeplante und vorzeitige Kaiserschnitte (kindliche Frühgeburtlichkeit)
Andere	<ul style="list-style-type: none"> • Miktionsbeschwerden <ul style="list-style-type: none"> ○ Inkontinenz ○ Pollakisurie (vermehrter Harndrang bei Ausscheidung kleiner Urinmengen) • Defäkationsbeschwerden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Obstipation ○ Tenesmen
<p>Abkürzungen: µg: Mikrogramm; dl: Deziliter EUG: Extrauterine Gravidität; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; ml: Milliliter; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quellen: (11, 14, 17-22)</p>	

Blutungsanomalien

Eines der häufigsten Symptome ist die Hypermenorrhö, eine zu starke Menstruationsblutung von mehr als 80 ml Blutverlust pro Monatsblutung (11, 15), welche häufig in Verbindung mit Menstruationsschmerzen, der sog. Dysmenorrhö steht. Dabei kann bei der Hypermenorrhö sowohl die Dauer als auch die Intensität der Menstruation stark erhöht sein. Außerdem können Schmierblutungen und/oder Zwischenblutungen (Metrorrhagie) auftreten.

Der Blutverlust kann sich erheblich negativ, insbesondere auf die Eisen- und Sauerstoffversorgung des Körpers, auswirken. Der Eisenverlust pro Zyklus ist bei Frauen mit Hypermenorrhö im Durchschnitt 5-6-mal größer als bei Frauen mit durchschnittlichem Blutverlust (15). Eisenmangel hat diverse negative Auswirkungen, einschließlich Müdigkeit, (Belastungs)-Dyspnoe, Tachykardie, atrophischen Epithelveränderungen, oralen Läsionen, Dysphagie (Schluckbeschwerden), Nagelläsionen und einer verminderten Immunreaktion, welche zu einer gesteigerten Anfälligkeit für Infekte führt. Ein schwerer Eisenmangel von $< 12 \mu\text{g/dl}$ wurde außerdem mit dem Auftreten von akutem ischämischen Schlaganfall, Retinopathie und zerebraler Sinusvenenthrombose in Verbindung gebracht (15, 18). Ein chronischer Blutverlust kann zu einer sekundären Anämie führen, d. h. einer Sauerstoffunterversorgung, assoziiert mit Kopfschmerzen, Erschöpfungszuständen, Schwindel und Schwächeanfällen, die unbehandelt lebensbedrohlich sein kann (4, 11). In einer retrospektiven Analyse von über 300.000 Frauen, die aufgrund gynäkologischer Erkrankungen assoziiert mit starken Menstruationsblutungen im Krankenhaus behandelt wurden, litten fast 50 % an Uterusmyomen. Bei mehr als 25 % der Frauen in der retrospektiven Analyse wurde eine Anämie diagnostiziert, wobei wiederum fast ein Viertel dieser anämischen Frauen aufgrund der bestehenden Blutarmut transfundiert werden musste (15). Erschwerend zu der unmittelbaren Symptomatik der Anämie, können somit bei einzelnen Patientinnen Transfusions-vermittelte Reaktionen und Risiken auftreten: Hierzu zählen häufig eine Vielzahl möglicher allergischer Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz, Hitzewallung mit Hautrötung, Urtikaria, Angioödem, Nausea, Krämpfe, Dyspnoe, Arrhythmie, ein Abfall des systolischen Blutdrucks und auch Tachykardie (23, 24).

Eine präoperativ vorliegende Anämie, welche besonders auch für Patientinnen mit einem bevorstehenden invasiven Eingriff zur Entfernung von Uterusmyomen relevant sein kann (siehe nachfolgend Kapitel 3.2.2 zu gegenwärtigen Therapieoptionen eines Uterusmyoms), ist außerdem mit einem erheblich erhöhten operativen Risiko assoziiert (15, 22, 25). In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie ist eine präoperative Anämie ein wesentlicher unabhängiger Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität bei operativen Patientinnen. Sowohl eine leichte als auch eine schwere präoperative Anämie sind mit einer signifikant erhöhten postoperativen 30 Tage Mortalität und Morbidität assoziiert (22, 26).

Myom-bedingte Schmerzen

Schmerzen sind nach der Hypermenorrhö das zweithäufigste Symptom, unter dem Frauen mit Uterusmyomen leiden (3). Dabei können vorwiegend drei Schmerzarten unterschieden werden: Schmerzen, die während der Menstruation auftreten (Dysmenorrhö), prämenstruelle Schmerzen und Schmerzen, die während des Geschlechtsverkehrs (Dyspareunie) auftreten (3). Aller-

dings gibt es nur wenige Studien, in denen der Zusammenhang zwischen Myomen und Schmerzen systematisch untersucht wurde (3). In einer retrospektiven Analyse von über 1500 Myompatientinnen, konnte gezeigt werden, dass die prämenstruelle Schmerzintensität und Dyspareunie nicht von der Lage oder der Größe der Myome abhängt. Lediglich bei der Dysmenorrhö konnte eine Korrelation der Schmerzintensität zur Größe und Lage der Myome festgestellt werden (3). Darüber hinaus können vor allem Myome mit einer Größe von mehr als 10 cm zu bleibenden Symptomen unabhängig von der Menstruation führen, wie z. B. die Vorwölbung des Unterleibs, ein Druckgefühl und Schmerzen im Becken und eine Beeinträchtigung der Defäkation und der Harnentleerung oder Miktion (11). Diese Beschwerden und Schmerzen entstehen durch die Kompression benachbarter Organe und können sich auf vielfältige Weise äußern: Als Inkontinenz oder Pollakisurie (häufigem Harndrang), aber auch als Obstipation oder Tenesmus (11).

Reproduktionsfähigkeit

Ein weiterer durch Uterusmyome beeinflusster und für das Leben der Betroffenen besonders wichtiger Aspekt ist die Reproduktionsfähigkeit. Durch Uterusmyome kommt es zu einer endometrialen Dysfunktion, die eine gestörte Aufnahmefähigkeit der Uterusschleimhaut und damit eine gestörte Nidation (Einnistung) einer befruchteten Eizelle zur Folge hat. Der Grad der endometrialen Dysfunktion scheint mit Größe und Lage des Myoms oder der Myome assoziiert zu sein. Die Auswirkungen von Uterusmyomen auf die Reproduktionsfähigkeit sind allerdings komplex und nicht vollständig verstanden (27).

Bei 27 % der Patientinnen, die reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch genommen haben, konnten Uterusmyome festgestellt werden (27). Kommt es bei Patientinnen mit Uterusmyomen zu einer Schwangerschaft, ist das Risiko für Komplikationen größer als bei gesunden Frauen. Insgesamt kommt es bei 10 % bis 40 % aller Schwangerschaften zu Komplikationen, wenn die Frauen von Uterusmyomen betroffen sind (28). So ist das Risiko eines Abortes für Frauen mit Uterusmyomen doppelt so hoch (27, 28) und es kann durch eine gestörte Nidation zu extrauterinen Schwangerschaften etwa im Eileiter kommen (29). Dies kann durch das voranschreitende Wachstum des Embryos zu schweren inneren Blutungen führen und kann potenziell lebensbedrohlich sein (30). Zu weiteren generellen Komplikationen zählen abnorme Plazenta-implantation (z. B. Placenta previa), fetale Lageanomalie (v. a. Steißlage), Frühgeburt, Kaiserschnitt und postpartale Blutungen (17, 29). Allerdings gilt auch hier, dass der exakte Einfluss von Uterusmyomen auf Fertilität und Schwangerschaft noch nicht ausreichend aufgeklärt ist, etwa um gezielt präventive Maßnahmen zu ergreifen (29).

Der chronische Charakter der Symptome, die durch Uterusmyome ausgelöst werden, kann sich stark auf die täglichen Aktivitäten der Patientinnen auswirken und es ihnen schwer machen, ihr emotionales und psychisches Wohlbefinden aufrechtzuerhalten (11). Eine systematische Übersicht von 40 Studien konnte zeigen, dass Frauen mit Uterusmyomen im Vergleich zu gesunden Frauen eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen (31). Etwa 53 % der betroffenen Frauen berichten davon, dass sie in ihren körperlichen Aktivitäten eingeschränkt sind und 62 % der Frauen fühlen sich in ihrem Sexualleben stark beeinträchtigt (32), so dass betroffene Frauen auch häufig über die durch ihre Erkrankung ausgelösten

Schwierigkeiten berichten, eine Beziehung aufrecht zu erhalten. Dies wird zusätzlich erschwert durch die psychologische Belastung, der erkrankte Frauen ausgesetzt sind. Viele Frauen leiden demnach unter der Beeinträchtigung ihres Selbstbildes und Selbstwertgefühls: 75 % der Frauen geben an, sich traurig, entmutigt oder hoffnungslos zu fühlen (11, 33).

Charakterisierung der Zielpopulation

Linzagolix „wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ (34).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die derzeitige Behandlung von Uterusmyomen ist unzureichend: Für viele Frauen ist keine langfristig einsetzbare und effektive Therapie verfügbar.

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. Bei der Wahl der patientenindividuell geeignetsten Therapie, ist die Präferenz der betroffenen Patientinnen ein entscheidender Faktor. Insbesondere ein bestehender Kinderwunsch und eine noch nicht abgeschlossene Familienplanung soll unbedingt in die Entscheidung der zu wählenden Therapieoption einbezogen werden (25).

Zur Behandlung der durch Uterusmyome verursachten Symptome kommen medikamentöse Therapien und invasive Verfahren in Frage. Dabei können die medikamentösen Therapien in eine supportive, lediglich einzelne Symptome adressierende Kurzzeittherapie (Gestagene wie Chlormadinon oder Levonorgestrel), eine kausal wirksame, ausschließlich intermittierend einsetzbare Intervalltherapie (UPA) und eine kausal wirksame hormonhaltige Langzeittherapie (Relugolix/E2/NETA) unterteilt werden. Aufgrund potenzieller schwerwiegender Nebenwirkungen auf die Leber ist der kausal wirkende Progesteronrezeptormodulator UPA seit 2021 nur noch eingeschränkt zugelassen. Die Wirkstoffklasse der GnRH-Rezeptorantagonisten ermöglicht erstmals eine kausale medikamentöse Therapie, die aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils auch langfristig zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome eingesetzt werden kann (34-39). Neben Relugolix, welches in einer festen Kombination mit einer hormonellen Add-Back-Therapie (ABT) aus E2 und NETA verabreicht wird, ist mit der Zulassung und Markteinführung von Linzagolix nun ein weiterer GnRH-Rezeptorantagonist verfügbar, der erstmals sowohl eine flexible Dosierung des GnRH-Rezeptorantagonisten an sich (*full suppression dose* (200 mg) und *partial suppression dose* (100 mg)) als auch eine individuelle Zugabe der ABT zulässt (siehe auch Modul 2) (38, 39).

In Bezug auf die invasiven Therapieoptionen kann unter den vom G-BA für die vorliegende Indikation als insbesondere relevant benannten Maßnahmen lediglich die Hysterektomie als potenziell kurative Therapieoption betrachtet werden, während Maßnahmen wie die Myomektomie und Myomembolisation durch ihre hohen Reinterventionsraten ebenfalls als supportive Maßnahmen zu verstehen sind (25, 40, 41).

Im Folgenden werden die gängigen medikamentösen als auch invasiven Therapiemöglichkeiten, sowie deren bestehende Limitationen und der daraus resultierende therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßig bis stark symptomatischer Uterusmyome bei Frauen im gebärfähigen Alter, weitergehend beschrieben.

Supportive medikamentöse Therapie

Gestagene

Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterinsystems) sind für die Behandlung der Hypermenorrhö zugelassen und können daher eine Therapieoption zur rein symptomatischen und supportiven Behandlung des einzelnen Symptoms Hypermenorrhö darstellen (35, 36, 40, 42). Symptomatische Uterusmyome äußern sich allerdings meist durch eine individuelle und komplexe d. h. nicht singuläre Symptomatik (siehe Kapitel 3.2.1). Beide Arzneimittel können im vorliegenden Anwendungsgebiet folglich nur eingeschränkt eingesetzt werden und sind bei der Therapie von Uterusmyomen in vielen Fällen kontraindiziert (35, 36, 40, 42). Da Levonorgestrel lokal als Pessar in den Uterus eingebracht werden muss, ist dieses kontraindiziert, wenn Fehlbildungen des Uterus vorliegen (36). Das schließt Verformungen des *Cavum uteri* durch Uterusmyome ein. Beim Einsatz von Chlormadinon bei Patientinnen mit Uterusmyomen muss entsprechend der Warnhinweise der Produktinformation eine engmaschige Überwachung der Patientin stattfinden, da Gestagene das Wachstum von Uterusmyomen sogar begünstigen können und damit die zugrundeliegende Ursache der Symptome der Patientinnen zusätzlich verschlechtern oder potenziell gar erst initiieren (35, 43). Außerdem sprach das BfArM im November 2022 eine Warnung bei der Anwendung von Chlormadinon und dem damit verbundenen Risiko zur Entstehung von Meningeomen aus und veröffentlichte in diesem Zusammenhang einen Rote-Hand Brief. Die Empfehlung des BfArM lautet seitdem, Arzneimittel, die Chlormadinon enthalten, nur dann einzunehmen, „wenn andere Maßnahmen als ungeeignet angesehen werden. Die Behandlung sollte auf die niedrigste wirksame Dosis und die kürzeste Dauer beschränkt werden“ (44, 45).

Darüber hinaus besteht insgesamt keine ausreichende Evidenz, die die (langfristige) Effektivität von Gestagenen zur Behandlung von Uterusmyomen belegt (43, 46). Innerhalb von 10 Jahren kam es bei 46 % der mit Gestagenen behandelten Patientinnen mit dysfunktionalen uterinen Blutungen dennoch zu einer operativen Intervention (25).

Gestagene sind insgesamt für einen überwiegenden Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen nicht zweckmäßig (siehe Kapitel 3.1 zur detaillierteren Darstellung) (40).

Kurzfristig einsetzbare kausale medikamentöse Therapie (Reserve-Option)***Ulipristalacetat***

UPA ist ein selektiver Progesteronrezeptormodulator und ist „indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmuttermyome bei erwachsenen Frauen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind“ (37). UPA bindet an Progesteronrezeptoren und wirkt dort hauptsächlich antagonistisch und unterdrückt somit die wachstumsfördernde Wirkung von Progesteron auf das oder die Uterusmyome. Allerdings besitzt es auch eine agonistische Wirkung am Progesteronrezeptor, fördert also auch anteilig das Myomwachstum. Damit wird die Wirksamkeit und Effektivität von UPA in Bezug auf die Wachstumshemmung der Myome eingeschränkt. Darüber hinaus kann keine Wirkung auf Östrogen beobachtet werden, das allerdings ebenfalls einen maßgeblichen Anteil am Uterusmyom Wachstum besitzt (5, 9, 10) (siehe Kapitel 3.2.1 und Modul 2).

Die Anwendung von UPA im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde wegen erheblicher Risiken für die behandelten Patientinnen erheblich eingeschränkt. Die Anwendung von UPA birgt insbesondere die Gefahr schwerer Leberschädigungen, die eine Lebertransplantation erforderlich machen können (37, 47, 48). Im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens wurde festgelegt, dass UPA ausschließlich zur Intervalltherapie mittlerer bis starker Symptome durch Uterusmyome bei erwachsenen Frauen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Uterusmyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen ist, eingesetzt werden darf (37). Außerdem darf UPA nicht mehr präoperativ zur Symptomkontrolle eingesetzt werden (48). Daraus ergibt sich, dass UPA durch sein stark eingeschränktes Anwendungsgebiet und sein hohes Risikoprofil nur für einen äußerst geringen Anteil der Patientinnen infrage kommt (40). Es stellt lediglich eine Reserveoption für Patientinnen dar, die entweder alle anderen Behandlungsalternativen bereits erfolglos durchlaufen haben, oder die für andere Behandlungen kontraindiziert sind. Auch wenn eine Behandlung der Patientin mit UPA indiziert ist, ist es nur für eine kurzfristige Anwendung geeignet und daher keine dauerhafte Therapieoption zur Behandlung des zugrundeliegenden Uterusmyoms (37).

Langfristig einsetzbare kausale medikamentöse Therapie***Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat***

Relugolix ist ein oral verabreichter GnRH-Rezeptorantagonist, der in fixer Kombination mit E2 und NETA verabreicht wird. Die Kombination Relugolix/E2/NETA wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ (38). Durch seine antagonistische Wirkung am Rezeptor wird eine Reduktion der Menstruationsblutung, sowie eine Minderung der durch Uterusmyome verursachten Schmerzen erreicht (38). Vorteile der GnRH-Rezeptorantagonisten gegenüber den nur noch vereinzelt präoperativ und nicht mehr zur Symptomkontrolle eingesetzten GnRH-Rezeptoragonisten ist, dass sie deren Nebenwirkungen vermeiden, die über die initiale Aktivierung des GnRH-Rezeptors entstehen und eine initiale Verschlechterung der Uterusmyom-Symptome

verursachen können (*flare-up*) (49). Daher sind die GnRH-Rezeptorantagonisten, im Gegensatz zu den GnRH-Rezeptoragonisten, zur langfristigen Therapie von Uterusmyomen geeignet.

Relugolix ist ausschließlich als Kombinationspräparat mit der ABT E2/NETA und nur in einer fixen Dosierung verfügbar (38). Eine ABT dient bei Einnahme eines GnRH-Rezeptorantagonisten dem hormonellen Ausgleich einer zu starken Drosselung des Östrogen- und Progesteron-Spiegels, um insbesondere das langfristige Risiko einer Osteoporose zu minimieren (siehe Modul 2). Aufgrund der fixen Dosierung sind keine Anpassungen an die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen oder den Therapieverlauf, etwa im Sinne einer hormonfreien Behandlung, d. h. ohne ABT, oder einer Erhaltungstherapie mit niedriger Dosierung möglich (38).

Liegt eine Kontraindikation gegenüber der ABT vor, kann Relugolix/E2/NETA nicht verabreicht werden, auch wenn der Einsatz eines GnRH-Rezeptorantagonisten grundsätzlich eine bevorzugte Wahl gewesen wäre. Besonders relevante, limitierende Kontraindikationen sind beispielsweise eine Migräne mit Aura oder ein hohes Thromboserisiko. Demnach darf Relugolix/E2/NETA nicht eingesetzt werden, wenn bei der Patientin eine venöse thromboembolische Erkrankung vorliegt oder in der Vergangenheit vorlag, wie beispielsweise eine Lungenembolie oder eine tiefe Beinvenenthrombose. Ebenfalls nicht eingesetzt werden kann Relugolix/E2/NETA, wenn eine bestehende oder frühere arterielle thromboembolische kardiovaskuläre Erkrankung, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder ischämische Herzkrankheit bei der Patientin bekannt ist (38). Darüber hinaus ist auch bei Frauen ohne ein thrombotisches Ereignis in der Vorgeschichte eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor Einnahme von Relugolix/E2/NETA durchzuführen, da das Risiko für thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die Östrogen und Gestagen-haltige Präparate bzw. entsprechende Analoga anwenden, deutlich ansteigen kann. Dies trifft insbesondere zu, wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen, wie etwa Adipositas, längere Immobilisierung, familiäre Vorbelastung, Nikotinabusus oder ein erhöhtes Alter (38). Bei familiärer Vorbelastung, beispielsweise durch eine Erkrankung der Mutter oder Schwester an Brustkrebs, wird bei Einnahme der ABT die Empfehlung ausgesprochen, engmaschige Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen. Gleiches gilt auch wenn die betroffene Frau an Diabetes, Gallensteinen oder Hypertonie leidet. Diese Krankheiten betreffen vor allem Frauen mit einem höheren BMI und schränken in Kombination mit dem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse (s. o.) die Anwendung bei diesen Frauen weiter ein (50).

Die beschriebenen absoluten und relativen Kontraindikationen und Einschränkungen bei der Therapie mit Relugolix/E2/NETA sind somit insbesondere durch die fehlende Flexibilität hinsichtlich der Gabe einer ABT bedingt. Für viele Frauen ist die Therapie nicht geeignet oder risikobehaftet und nicht zweckmäßig. Allerdings spielt auch die Patientenpräferenz in der vorliegenden Indikation eine erhebliche Rolle in der Therapieentscheidung für und wider den Einsatz von hormonhaltigen Präparaten. Zunehmend mehr Patientinnen treffen aufgrund der beschriebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen die informierte Entscheidung, keine ABT zu nehmen, da sie die damit einhergehenden Risiken vermeiden möchten. Die Anzahl der Patientinnen, die sich gegen die Einnahme von Östrogen- und Gestagen-haltigen Präparaten

entscheiden, ist in den letzten Jahren stetig gewachsen, auch durch die gesteigerte Perzeption von Komplikationen, die bei vielen Frauen mit einer klassischen hormonellen Empfängnisverhütung einhergehen (51).

Invasive Therapieoptionen

Zu den im vorliegenden Anwendungsgebiet gängigen invasiven Therapien zählen die Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation (40). Insbesondere ein noch unerfüllter oder weiterer Kinderwunsch trägt dabei maßgeblich zur Therapieabwägung bei (25, 42). Darüber hinaus sind sowohl die Hysterektomie als auch die organerhaltenden Methoden Myomektomie und Myomembolisation mit weiteren Limitationen und Risiken assoziiert (25).

Hysterektomie

Eine Hysterektomie, die operative Entfernung des Uterus, ist die einzige potenziell kurative, dabei aber zugleich maximal invasive Therapieoption für Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen, welche bedeutende Konsequenzen für die Patientinnen hat oder haben kann. Uterusmyome stellen in etwa 60 % der Fälle die zugrunde liegende Indikation zur Durchführung einer Hysterektomie dar (25). Dabei gibt es keine absoluten Grenzwerte bezüglich der Größe und/oder Anzahl der Myome, bei der eine Hysterektomie empfohlen wird. Eine Hysterektomie kommt jedoch nur für Patientinnen in Betracht, für die die Familienplanung abgeschlossen ist, und die auf konservative Therapien nicht (mehr) ansprechen, oder bei denen diese zum Beispiel aufgrund bedeutender Kontraindikationen nicht in Frage kommen (25, 40, 42). Dennoch ist die Hysterektomie in Europa eine zur Behandlung von Uterusmyomen sehr häufig durchgeführte invasive Therapieoption. Dabei wird die Hysterektomie in Deutschland im europäischen Vergleich besonders häufig zur Myombehandlung durchgeführt (7, 14).

Zur Durchführung der Hysterektomie gibt es verschiedene operative Methoden. Zum einen kann die Hysterektomie über einen Bauchschnitt erfolgen (abdominelle Hysterektomie), zum anderen können weniger invasive Zugangswege zum Uterus gewählt werden. Darunter fällt die vaginale Hysterektomie und die drei verschiedenen laparoskopischen Methoden der Hysterektomie: Die totale laparoskopische Hysterektomie (TLH), die laparoskopisch assistierte Hysterektomie (LAVH) und die laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie (LASH). Steigende Invasivität der Methode ist dabei mit höherer operativer und postoperativer Belastung etwa durch Schmerzen verbunden (25, 52). Laut einem Evidenzbericht des IQWiG konnten allerdings keine Vor- oder Nachteile in der Wirksamkeit einer der Maßnahmen abgeleitet werden (53). Abgesehen von allgemeinen operativen Komplikationen wie Infektionen, Blutungen und kardiovaskulären Risiken, ist die bedeutendste Konsequenz der Hysterektomie der unumkehrbare Verlust der Gebärfähigkeit, welcher die weitere Lebensplanung der betroffenen Patientinnen gravierend bestimmen kann (25).

Eine Hysterektomie verändert darüber hinaus die Statik im kleinen Becken und kann zu Senkungsbeschwerden führen, wie beispielsweise zum Prolaps von Beckenstrukturen. Ein solcher Prolaps kann ein Druckgefühl im Becken oder eine Vorwölbung von Organen durch die Vaginalöffnung verursachen und kann mit Harninkontinenz, Harnentleerungsstörungen,

Stuhlinkontinenz, unvollständigem Stuhlgang und sexuellen Funktionsstörungen einhergehen, was eine erhebliche Belastung für die betroffenen Patientinnen darstellen kann (54).

Außerdem ist eine Hysterektomie auch immer mit dem Risiko einer intraoperativen Verletzung von Harnblase, Ureter oder Darm verbunden, was zu weiteren schweren Folgekomplikationen, wie Infektionen und Kontinenzstörungen führen kann (55).

Im Zuge von abdominalen und pelvinen Operationen kann es zudem zu Verwachsungen im Bauchraum kommen. Solche postoperativen Verwachsungen können zu ernstesten Komplikationen führen, wie Dünndarmverschluss, erschwerte Reoperationsbedingungen und chronische Schmerzen (56).

Myomektomie (oder Myomenukleation)

Um Myome unmittelbar operativ bei Erhalt des Uterus zu entfernen, stehen drei Operationstechniken der Myomektomie (auch als Myomenukleation bezeichnet) zur Verfügung: Die minimalinvasive hysteroskopische Resektion der Myome, die laparoskopische Myomenukleation und die abdominale Myomenukleation. Dabei ist die hysteroskopische Resektion, welche über eine Spiegelung der Gebärmutterhöhle erfolgt, nur bei Myomen möglich, die zu mindestens 50 % ihres Volumens im *Cavum uteri* lokalisiert sind (25). Bei einem *Uterus myomatosus* mit zahlreichen und/oder sehr großen und in tiefen intra- oder transmuralen Schichten des Uterus gelegenen Myomen kommt nur das offene Vorgehen über einen Bauchschnitt (abdominale Myomenukleation) infrage, um die Myome zu entfernen (25).

Alle genannten Verfahren, bei denen das Myom oder die Myome lokal entfernt werden, weisen hohe Rezidivraten auf. Bei laparoskopischer Myomenukleation wurden nach 5 Jahren bei 52,9 % der Patientinnen und nach 8 Jahren bei 84,4 % der Patientinnen erneut Myome diagnostiziert (25). Derartige invasive Eingriffe erfordern demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit erneute Eingriffe an der Gebärmutter (25, 41). Der potenzielle Fertilitätserhalt durch die verschiedenen Methoden der Myomektomie findet entsprechend auf Kosten einer geringeren Effektivität der Therapie und einer erhöhten, da wiederkehrenden Behandlungslast der Patientinnen statt (49). Neben den für invasive Verfahren typischen Risiken wie beispielsweise Infektionen und Blutungen, ergeben sich für die Myomektomie weitere bedeutende Risiken, wie das Auftreten einer Uterusperforation oder Uterusruptur während einer späteren Schwangerschaft (49).

Myomembolisation

Die Embolisation der *Arteriae uterinae* ist eine Alternative zur Myomektomie. Dabei werden Polyvinylalkohol-Partikel in die Gefäßäste der *Arteria uterina* injiziert, die das Myom mit Blut versorgen und eine reduzierte Blutversorgung des Myoms bewirken. Dieses Verfahren ist besonders geeignet für Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen, die ein zu großes konventionelles Operationsrisiko besitzen, oder die schon mehrfach im Bauchraum operiert wurden und bei denen daher erschwerte Operationsbedingungen zu erwarten sind (49). Allerdings ist die bei der Behandlung anfallende Strahlenbelastung ein Nachteil der Myomembolisation. So stellt ein bestehender Kinderwunsch auch im Fall einer Myomembolisation eine bedeutende Kontraindikation dar, da die Myomembolisation durch die Strahlenbelastung

des Ovars, aber auch durch Einschränkung der Blutversorgung des Ovars durch die unbeabsichtigte Einwanderung von Embolisations-Material durch Anastomosen zwischen Gebärmutter und Eierstockgefäßen, eine vorzeitige Menopause auslösen kann (49, 57). Darüber hinaus besteht ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko und es ist unklar, ob die durch die Embolisation induzierte Myomnekrose zu weiteren Stoffwechselreaktionen, wie immunologische Reaktionen führen kann oder ob sogar eine Karzinogenese ausgelöst werden kann (49).

Auch die Myomembolisation ist mit einer erhöhten Reinterventionsrate von 28-32 % verbunden und kann daher nicht per se als kurativ betrachtet werden (25). Ungeachtet dessen, welche organerhaltende invasive Therapieoption durchgeführt wird, sollten Patientinnen daher explizit über das hohe Rezidivrisiko der Myome und über die hohe Wahrscheinlichkeit einer Reintervention, auch bei primär erfolgreicher Operation, aufgeklärt werden (25, 49).

Weitere invasive Verfahren

Wie vom IQWiG im Rahmen eines Evidenzberichts und auch vom G-BA festgestellt worden ist, liegt für weitere neuere, nicht-medikamentöse Verfahren (wie die MRgFUS, USg-HIFU und TRFA) noch keine ausreichende Evidenz zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit vor, weshalb sie hier nicht weiter dargestellt werden (40, 42). Für die MRgFUS und TRFA laufen derzeit Erprobungsstudien bzw. RCT, die eine Bewertung des Nutzens und der Schädlichkeit ermöglichen sollen. Das Verfahren zur Erprobung für die USg-HIFU wurde aufgrund limitierter Relevanz für die Versorgung eingestellt (58-61).

Bisherige Therapieoptionen können den therapeutischen Bedarf nicht decken

Zusammenfassend sind die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten mit relevanten Limitationen assoziiert und bedingen eine patientenindividuelle Therapiesituation. Die organerhaltenden, invasiven Therapien Myomektomie und Myomembolisation sind mit hohen Reinterventionsraten verbunden und stellen daher häufig keine langfristige Lösung für die Patientinnen dar (25, 41). Zudem ist die einzige potenziell kurative Option, die Hysterektomie, nicht nur für all jene Frauen ungeeignet, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, sondern per se ein erheblicher Eingriff mit entsprechenden (post-)operativen Risiken (25). Die supportive medikamentöse Behandlungsoption in Form der Gestagene adressiert im Anwendungsgebiet nur einzelne Symptome, ist somit zumeist nur unzureichend wirksam, zusätzlich häufig kontraindiziert und kann das Myomwachstum sogar verstärken und assoziierte Symptome noch verschlechtern (35, 36, 43). UPA ist aufgrund erheblicher Sicherheitsrisiken nur kurzzeitig und stark begrenzt als Reservetherapie einsetzbar (37). Die fixe Kombinationstherapie aus dem GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix und der ABT E2/NETA stellt eine kausale Behandlungsoption dar, ist aber durch die fixe Kombination mit der hormonellen ABT für einen großen Teil der betroffenen Patientinnen nicht geeignet oder kommt aufgrund einer patientenindividuellen, informierten Entscheidung nach Abwägung der Nutzen und Risiken nicht in Frage. Zudem werden hormonhaltige Präparate zunehmend abgelehnt. Die fehlende Flexibilität hinsichtlich der Dosierung und ABT von Relugolix erlaubt keine Anpassung an die Bedürfnisse der Patientinnen und darüber hinaus keine patientenindividuelle Adjustierung innerhalb des Therapieregimes (38).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht demnach ein hoher therapeutischer Bedarf für Patientinnen, die eine kausal wirksame medikamentöse Therapie benötigen, welche effektiv und langfristig sicher die belastenden Symptome der betroffenen Patientinnen behandeln und flexibel an die patientenindividuellen Gegebenheiten und Bedürfnisse angepasst werden kann.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Linzagolix

Linzagolix ist ein oral verabreichter GnRH-Rezeptorantagonist, der in zwei Dosierungen (100 mg und 200 mg) verfügbar ist und bei Bedarf mit einer ABT kombiniert werden kann. Linzagolix wird angewendet zur Therapie von „erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ (34).

Linzagolix ist eine medikamentöse, zielgerichtet und kausal wirksame Therapie.

Linzagolix bindet als GnRH-Rezeptorantagonist kompetitiv an die GnRH-Rezeptoren in der Adenohypophyse und verhindert so die Rezeptoraktivierung und unterbindet damit die Sekretion von Östrogen und Progesteron. Zudem wird durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus auch die Sekretion von endogenem GnRH gesenkt und die Rezeptoraktivierung noch weiter minimiert (siehe Modul 2) (62). Die Sekretion sowohl von Progesteron als auch Östrogen zu vermindern ist für die Behandlung der durch Uterusmyome entstehenden Symptome essenziell, da sie wesentlich zur Entstehung und zum Wachstum von Uterusmyomen beitragen (siehe Kapitel 3.2.1) (5, 9, 10). Durch seine antagonistische Wirkung am GnRH-Rezeptor bietet Linzagolix daher 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 (siehe Kapitel 3.2.1 und Modul 2).

Linzagolix ermöglicht durch flexible Dosierung eine patientenindividuelle symptom- und bedürfnisorientierte Behandlung.

Im Vergleich zu anderen GnRH-Rezeptorantagonisten hat Linzagolix ein geringeres Verteilungsvolumen (Vd/F). Hierdurch kann Linzagolix im Gegensatz zum GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix die Produktion und Serumkonzentration von Östrogen sehr schnell und dosisabhängig senken – der Wirkungseintritt erfolgt somit unmittelbar und die Wirkungsstärke ist steuerbar (siehe Modul 2 für weitere Details) (34, 38). Als *low suppression dose* (100 mg Linzagolix einmal täglich zur partiellen Östrogensuppression) oder *high suppression dose* (200 mg Linzagolix einmal täglich zur vollständigen Östrogensuppression), bietet Linzagolix die Möglichkeit einer patientenindividuellen symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung. Zudem erlaubt die dosisabhängige Östrogen- und Progesteron-Suppression von Linzagolix erstmals einen langfristigen, sicheren und flexiblen Auslass der ABT bei Einsatz eines GnRH-Rezeptorantagonisten (63-67). Sowohl die *low suppression dose* (100 mg) als auch die *high suppression dose* (200 mg) von Linzagolix kann ohne Zugabe der ABT eingesetzt werden. Dabei kommt der Einsatz von Linzagolix in hoher Dosierung (200 mg) insbesondere in therapeutischen Situationen in Betracht, in denen aufgrund besonders starker und belastender Symptomatik eine besonders schnell einsetzende Symptomkontrolle gewünscht ist. Zudem lässt sich durch den zeitlich begrenzten Einsatz (bis zu 6 Monate) der *high suppression dose* von

Linzagolix (200 mg) unter Auslass der ABT eine besonders schnelle Reduktion der Myomgröße und des Uterusvolumens erreichen. Auch für Patientinnen, die aufgrund von Cavum-deformierenden Myomen des Uterus ihren Kinderwunsch nicht verwirklichen können, stellt Linzagolix eine vielversprechende Therapieoption dar. Eine in diesem Fall schnellstmögliche Größenreduktion des Myoms ist erstrebenswert und kann mit der Hochdosis-Therapie mit Linzagolix erreicht werden. Dadurch können die vor der Einführung von Linzagolix oftmals aufgrund mangelnder geeigneter medikamentöser Alternativen durchgeführten belastenden invasiven Eingriffe verhindert werden. Ebenso ist eine allmähliche Induktion der Östrogen- und Progesteron-Suppression oder auch der Übergang in eine langfristige, hormonfreie Erhaltungstherapie über die „*partial suppression dose*“ von 100 mg Linzagolix realisierbar. Für Patientinnen, die nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine begleitende ABT in Frage kommen bzw. sich gegen diese entscheiden, steht unter Einsatz von Linzagolix mit einer täglichen Dosis von 100 mg somit erstmals eine langfristig einsetzbare kausale Therapie zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome zur Verfügung (34).

Linzagolix bietet auch Frauen, die nicht für eine Behandlung mit einer hormonellen ABT in Frage kommen, eine langfristig wirksame Therapieoption.

Durch die Flexibilität der Dosierung und der Zugabe einer ABT stellt Linzagolix erstmals eine kausale, effektive und langfristig einsetzbare 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 Therapie keine ABT einnehmen möchten (38, 50). Vor allem Frauen mit Gerinnungsstörungen oder Erkrankungen, die durch Thromben verursacht werden, wie Herzinfarkt oder Angina pectoris, sind streng kontraindiziert für eine ABT. Hinzu kommen noch die Frauen mit sehr geläufigen Vorerkrankungen wie Diabetes, Gallensteinen oder Hypertonie, sowie adipöse Frauen und Raucherinnen, für die sich durch die Einnahme einer ABT das Risiko für thromboembolische Ereignisse signifikant erhöht (38, 50). Diesen betroffenen Frauen blieb bisher lediglich eine invasive Therapieoption, mit den entsprechenden hohen Risiken und negativen Konsequenzen, z. B. für ihren Kinderwunsch (siehe Kapitel 3.2.1). Über die beiden Dosierungen von 200 mg (zeitlich begrenzt auf maximal 6 Monate) und 100 mg Linzagolix, steht dieser Gruppe an Patientinnen nun erstmals eine effektive und sichere kausal wirkende medikamentöse Therapieoption zur Verfügung, um ihre Symptome zuverlässig und dauerhaft zu lindern und ihre Lebensqualität zu verbessern (34).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Studien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die folgende epidemiologische Herleitung der relevanten Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix in Deutschland wird anhand des genauen Wortlauts der in der Produktinformation spezifizierten Label-Population vorgenommen. Linzagolix wird gemäß Produktinformation angewendet bei „erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ (34).

Aufgrund des chronischen Auftretens Uterusmyom-bedingter Symptome, ist für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet die Prävalenz von vordergründiger Bedeutung. Auf eine Schätzung der Inzidenz der Erkrankung wird aufgrund mangelnder Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet verzichtet.

Die relevante Altersspanne im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt bei 18 – 49 Jahren.

Durch die Einsatzbeschränkung von Linzagolix für „erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter“, entsprechend dem vorbenannten Anwendungsgebiet (34), wird in den folgenden epidemiologischen Herleitungsschritten zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation eine Alterseingrenzung von 18 - 49 Jahren vorgenommen. Dies geschieht in Anlehnung an die Definition des „gebärfähigen Alters“ laut Statistischem Bundesamt, welches hierzu eine Altersspanne von 15 - 49 Jahren annimmt (68). Der G-BA folgte dieser Definition des gebärfähigen Alters bereits in einem früheren Beschluss (69). Die Altersuntergrenze wird auf ein Alter von mindestens 18 Jahren festgelegt, da das Anwendungsgebiet ausschließlich „erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter“ einschließt, entsprechend den der Zulassung von Linzagolix zugrunde liegenden Studien, welche ein Alter von mindestens 18 Jahren als Einschlusskriterium vorsahen (63, 66, 70).

Postmenopausale Frauen weisen natürlicherweise sinkende Östrogen- und Progesteronspiegel auf, wodurch sich auch Uterusmyome und Uterusmyom-bedingte Symptome in dieser Phase zurückentwickeln und somit in der Regel nicht mehr behandlungsbedürftig sind (siehe Modul 3.2.1 zur Kausalität zwischen Progesteron/Östrogen und Uterusmyomen) (5, 9). Zwar ist Linzagolix zur Behandlung von Patientinnen geeignet, die im Individualfall die postmenopausale Phase später erreichen oder auch in der Perimenopause weiterhin behandlungsbedürftige Symptome aufweisen, dennoch wird diese Population im Hinblick auf die Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation als vernachlässigbar eingeschätzt. Das Alter

von 49 Jahren wird daher als die bestmögliche Annäherung an die obere Altersgrenze zur Bestimmung der relevanten Zielpopulation angesehen, unter Berücksichtigung dessen, dass das maximale Behandlungsalter mit Linzagolix patientenindividuell unterschiedlich ist.

Insgesamt ist außerdem zu beachten, dass Uterusmyome und entsprechend Myom-bedingte Symptomatik bei Patientinnen unter 30 Jahren nur vereinzelt auftreten (7). Diese ungleichmäßige Verteilung der vom Anwendungsgebiet betroffenen Patientinnen in unterschiedlichen Altersklassen innerhalb der hier insgesamt betrachteten Altersspanne von 18 -49 Jahren wird zu späterer Stelle in der epidemiologischen Herleitung der relevanten Zielpopulation weiter erläutert und berücksichtigt.

Epidemiologische Daten aus verfügbarer Literatur zur Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen weisen große Schwankungen und Unsicherheiten auf.

Epidemiologische Daten aus publizierten Studien zur Bestimmung der prävalenten Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen vielfältige Limitationen auf. Diese umfassen insbesondere abweichende relevante Basischarakteristika der betrachteten Studienpopulationen wie Alter oder Ethnie (2, 7, 71).

Auf Basis verfügbarer Literaturdaten zur Prävalenz von Uterusmyomen bzw. mäßig bis starker Uterusmyom-bedingter Symptomatik in der weiblichen Bevölkerung in Deutschland in der zuvor erläuterten relevanten Altersspanne von 18 bis 49 Jahren kommt es je nach Publikation und Ansatz zu bedeutsamen Schwankungen und Unsicherheiten. In Deutschland wird der Anteil der an Uterusmyomen erkrankten, prämenopausalen Frauen mit einer breiten Spanne von 8 % bis 48,6 % angegeben (2, 7, 71), wobei 54,3 % der Frauen mit Uterusmyomen symptomatisch seien (2). Es ergäbe sich insgesamt eine erhebliche Prävalenzspanne, die keine hinreichend verlässliche Annäherung an die tatsächliche Anzahl der prävalenten Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet erlaubt.

Der Einbezug internationaler epidemiologischer Literatur kann diese Spanne nicht weiter eingrenzen, sondern würde teils zu einer noch weiteren Ausdehnung führen. Zudem ist die Übertragbarkeit auf Deutschland zwingend in Bezug auf die ethnische Verteilung der zugrunde liegenden Studien zu hinterfragen, da z. B. durch einen stark erhöhten Anteil afro-amerikanischer Frauen in Nordamerika die Prävalenz von symptomatischen Uterusmyomen nicht mehr übertragbar sein kann (siehe auch Kapitel 3.2.1 bzgl. des Einflusses der Ethnie in der Indikation Uterusmyom) (5).

Die insgesamt breite Spanne und die mit der verfügbaren Literatur einhergehenden bedeutenden Unsicherheiten in der Bestimmung der prävalenten Zielpopulation ergeben sich insbesondere aus abweichenden Basischarakteristika der betrachteten Studienpopulationen (2, 7, 71). So resultiert etwa die ausschließliche Betrachtung einer Studienpopulation prämenopausaler Frauen ab einem Alter von 30 Jahren, wie in Ahrendt et. al oder Foth et. al, in einem insgesamt höheren Anteil von an Uterusmyomen erkrankten Frauen (41,6 % der ≥ 30 Jahre alten Frauen bzw. 48,6 % der 30 bis 55 Jahre alten Frauen) gegenüber einer Betrachtung einer Gesamtpopulation unter zusätzlichem Einschluss von Frauen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren wie in Zimmermann et al. (8 % der 18 bis 55 Jahre alten Frauen) (2, 7, 71). Zudem

findet in einigen Studien zur Bestimmung der prävalenten Patientinnen mit (symptomatischen) Uterusmyomen eine tendenziell verzerrende Präselektion der Studienpopulation statt, indem teils nur Patientinnen in die Erhebung eingeschlossen werden, die bereits vor Studieneintritt an Symptomen wie Unterleibsschmerzen oder einer Blutungssymptomatik unbekannter Herkunft litten (2, 71). In solchen Erhebungen besteht ein deutliches Risiko einer Überschätzung der Prävalenz von Uterusmyomen, da die Betrachtung einer Studienpopulation mit auffälliger, potenziell Myom-bedingter Symptomatik in ihrer Historie zu einer höheren Wahrscheinlichkeit des tatsächlichen Vorliegens eines Uterusmyoms führt. Zudem gibt es in der verfügbaren Literatur unterschiedliche Vorgehen bei der Bestimmung eines vorliegenden, diagnostizieren Uterusmyoms. Nur in einem Teil der verfügbaren Publikationen erfolgt die Diagnosestellung innerhalb der Studie nach standardisierter Methodik (2, 71). Währenddessen basieren einige Erhebungen auf einem Patientinnen-berichteten Vorliegen eines Uterusmyoms. Zwar wird in den meisten dieser Studien eine ärztlich erfolgte Diagnose bei der Angabe eines aktuell oder in der Vergangenheit vorliegenden Uterusmyoms abgefragt, dennoch führt eine fehlende Diagnosestellung innerhalb der Studie bei zugleich ausschließlicher Patientinnen-Befragung zu einer deutlichen Unsicherheit der Validität der Angaben, zumal die genaue Art der Diagnosestellung und damit deren Zuverlässigkeit in diesen Fällen nicht gesichert ist (7, 14, 72).

Es existiert keine etablierte Klassifikation für mäßig oder starke Symptome von Uterusmyomen.

Im Anwendungsgebiet sind an Uterusmyomen erkrankte Patientinnen mit einer assoziierten mäßigen bis starken Symptomatik eingeschlossen. Eine offizielle Klassifizierung der Symptomschwere existiert allerdings nicht. Dies begründet sich in mehreren Punkten. Die Symptomatik ist patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt und wird zusätzlich subjektiv unterschiedlich stark empfunden. Eine reine Objektivierbarkeit ist nicht gegeben, d. h. Betroffene entscheiden zunächst selbst über die Therapiebedürftigkeit ihrer Erkrankung. Allerdings schätzen betroffene Frauen ihre Myom-bedingten Leiden häufig als normale Regelbeschwerden ein, sodass eine klare Vorhersage über die Prävalenz zusätzlich erschwert wird.

Asymptomatische oder schwach symptomatische Uterusmyome werden zudem seltener diagnostiziert. Folglich ist der Anteil symptomatischer Myome eher überschätzt. In einer US-amerikanischen Studie wird der Anteil mäßig bis starker Symptomatik mit einer Häufigkeit von etwa 80 % in Bezug auf eine vorliegende Blutungssymptomatik bei bestehendem Uterusmyom angegeben (72). Aus vorbenannten Gründen ist eine solche Angabe allerdings mit hoher Unsicherheit behaftet und stellt wahrscheinlich eine Überschätzung dar.

Zusammenfassend finden sich keine publizierten Studiendaten, die nicht mindestens einer oder gleich mehreren der oben genannten bedeutsamen Limitationen unterliegen. Bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren mit formal identischem Anwendungsgebiet zu dem hier vorliegenden, wurde aus entsprechenden Gründen auf die Ableitung der relevanten Zielpopulation anhand publizierter Literatur verzichtet (73).

Die Zielpopulation wird maßgeblich auf Basis von Versorgungsdaten hergeleitet.

Stattdessen erfolgt die Bestimmung der Größe der prävalenten und damit zugleich relevanten Zielpopulation im Folgenden auf Grundlage einer durch das IQWiG sowie den G-BA in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in formal identischer Indikation methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten, welche durch den IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes ergänzt wurde (73). Da im vorliegenden Anwendungsgebiet von keiner Zu- oder Abnahme der Prävalenz in vergangenen und künftigen Jahren ausgegangen wird (siehe nachfolgender Abschnitt), wird die benannte Analyse aus vergangener Nutzenbewertungsverfahren als geeignet erachtet, um in der hier durchgeführten epidemiologischen Herleitung als Grundlage herangezogen zu werden und darauf basierend die derzeit prävalente und somit relevante Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen. Dabei werden im vorliegenden Dossier jedoch Adaptionen und ergänzende Kalkulationen der zugrundeliegenden Analyse aus vorbenanntem Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt, welche im Abschnitt zur Herleitung der relevanten Zielpopulation näher erläutert werden (siehe Kapitel 3.2.4).

Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz von Uterusmyomen in Deutschland

Inzidenz	Auf eine Schätzung der Inzidenz der Erkrankung wird aufgrund mangelnder Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet verzichtet.
Prävalenz	Es liegen keine verwertbaren Daten aus Literaturquellen vor. Die Bestimmung der Größe der prävalenten und damit zugleich relevanten Zielpopulation erfolgt im folgenden Abschnitt (siehe Kapitel 3.2.4) auf Grundlage einer durch das IQWiG sowie den G-BA in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in formal identischer Indikation methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten, welche durch den IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes ergänzt wurde (siehe Tabelle 3-5).a
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.	

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es sind innerhalb der nächsten 5 Jahre keine bedeutsamen Änderungen in Bezug auf Prävalenz und Inzidenz symptomatischer Uterusmyome bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zu erwarten. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass ein gesteigertes Bewusstsein der Erkrankung an Uterusmyomen und hierdurch bedingter Symptome künftig zu einer frühzeitigeren Inanspruchnahme medizinischer Hilfe und somit einer gesteigerten Diagnosestellung führen kann. Während die Inzidenz somit möglicherweise leicht ansteigen kann, wird von einer gleichbleibenden, für die Bestimmung der relevanten Zielpopulation von höherer Bedeutung erachteten Prävalenz symptomatischer Uterusmyome in den nächsten 5 Jahren ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patientinnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Linzagolix	39.524 bis 97.112	34.797 bis 85.498
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Vorgehen zur Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

Die Bestimmung der Größe der relevanten Zielpopulation der gegenwärtig prävalenten und somit relevanten Zielpopulation von Linzagolix erfolgt auf Grundlage einer durch das IQWiG sowie den G-BA methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren #733 der Kombinationstherapie Relugolix/E2/NETA im formal identischen Anwendungsgebiet. Die Routinedaten wurden durch den IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes, jeweils basierend auf dem Jahr 2019, ergänzt (73). Dieses Vorgehen wird gewählt, da eine ausschließliche Ableitung der relevanten Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand von Literaturdaten, wie zuvor beschrieben, mit erheblichen Unsicherheiten verbunden ist (siehe Kapitel 3.2.3). Dieses Vorgehen erscheint darüber hinaus

adäquat, da das Anwendungsgebiet von Relugolix/E2/NETA formal dem von Linzagolix nach Label-Population vollständig entspricht und zudem von keiner Zu- oder Abnahme der Prävalenz im vorliegenden Anwendungsgebiet in vergangenen und künftigen Jahren ausgegangen wird (siehe Kapitel 3.2.3) (34, 38). Dabei werden im vorliegenden Dossier Adaptionen und ergänzende Kalkulationen der vorbenannten Analyse durchgeführt, um abweichende Annahmen in der Berechnung der relevanten Studienpopulation einzubeziehen und auch den nachvollziehbaren Anmerkungen des IQWiG und G-BA aus entsprechendem Nutzenbewertungsverfahren Rechnung zu tragen.

Die Berechnung zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen in der GKV-Zielpopulation in vorbenanntem Nutzenbewertungsverfahren wird im Folgenden zusammenfassend erläutert und die hierauf basierenden Adaptionen und ergänzenden Kalkulationen in separaten Berechnungsschritten eingehender erläutert. Eine zusammenfassende tabellarische Darstellung der Berechnungsschritte findet sich weiterhin in Tabelle 3-5.

Schritt 1: Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation basierend auf Auswertungen des IQVIA™ Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes im Nutzenbewertungsverfahren #733

Die ersten Kalkulationsschritte in der epidemiologischen Herleitung im Nutzendossier von Relugolix/E2/NETA (Nutzenbewertungsverfahren #733) in formal identischer Indikation zu dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet stützen sich auf eine beauftragte Auswertung von Routinedaten der Datenbank IQVIA™ Disease Analyzer (73). Die Datenbank enthält Angaben zu Diagnose- und Verordnungsdaten und beinhaltet anonymisierte Informationen von insgesamt mehr als 2.500 Praxen sowie mehr als 20 Millionen anonymisierten elektronischen Patientenakten. Für die Auswertung wurden ausschließlich gynäkologische Praxen (insgesamt 218 Praxen mit 266 Gynäkologinnen und Gynäkologen) berücksichtigt. Die Angaben der Auswertung beziehen sich auf das Jahr 2019. Dabei handelt es sich um bereits hochgerechnete altersspezifische Anzahlen der Patientinnen in der GKV.

Zunächst wurden über die Datenbank IQVIA™ Disease Analyzer Patientinnen im Alter von 30 bis 49 Jahren, bei denen eine gesicherte Diagnose eines Uterusmyoms über den Code D25.- (Leiomyom des Uterus) vorliegt, gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), eingeschlossen. Genauer wurden Patientinnen einschließlich folgender Unterdagnosen eingeschlossen:

- ➔ 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)

Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien eine Anzahl von 210.494 Patientinnen in der GKV mit der Diagnose Uterusmyom (73).

Nachfolgend wurden die Patientinnen in der GKV mit der Diagnose Uterusmyom auf diejenigen eingegrenzt, bei denen mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen auftreten, definiert als Patientinnen, bei denen a) eine verordnete Therapie entweder mit der Diagnose Leiomyom des Uterus verlinkt wurde oder b), bei denen am Tag der Diagnosestellung eine Therapie verordnet wurde. Es wurden folglich bis einschließlich dieser Berechnungsschritte nur die Patientinnen mit der Diagnose Uterusmyom eingeschlossen, die eine medikamentöse Therapie verordnet bekamen, in der Annahme, dass Patientinnen mit mäßig bis starker Symptomatik diejenigen Patientinnen sind, die in der Folge auch eine medizinische Behandlung in Anspruch nehmen (73).

In der Analyse des vorbenannten Nutzenbewertungsverfahrens wurde hierzu die Verordnung definierter ATC-Klassen herangezogen, die mit supportiven, symptomorientierten oder weiteren Therapien von Uterusmyomen in Verbindung stehen (73).

Hierzu zählen die ATC-Klassen:

- ➔ M01A (Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika)
- ➔ N02B (andere Analgetika und Antipyretika)
- ➔ B02A (Antifibrinolytika)
- ➔ B03A (Eisenhaltige Zubereitungen)
- ➔ G03D (Gestagene)
- ➔ G02BA03 (Plastik-Intrauterinpeessar mit Gestagen)
- ➔ G03XB02 (Ulipristalacetat)
- ➔ G03A (Hormonelle Kontrazeptiva zur systematischen Anwendung)
- ➔ Andere Therapien, nicht näher aufgeführt

Es ist an dieser Stelle zu beachten, dass zum Zeitpunkt der vorgenannten Analyse die gegenwärtig verfügbare Kombinationstherapie mit dem GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix und der ABT E2/NETA noch nicht auf dem Markt befindlich war und somit auch nicht in der Listung der herangezogenen ATC-Klassen repräsentiert ist. Wie jedoch beschrieben, wird nicht davon ausgegangen, dass sich die Zahl der an Uterusmyomen erkrankten Patientinnen mit mäßig bis starker Symptomatik zwischenzeitlich bedeutsam geändert hat (siehe Kapitel 3.2.3). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA zwischenzeitlich an die Stelle früherer alternativer Therapieoptionen getreten ist und daher zu keiner signifikanten Beeinflussung der im Jahr 2019 über verordnete medikamentöse Therapien ermittelten Patientenzahl auf die aktuelle Zahl medikamentös behandelte Patientinnen führt.

Patientinnen, deren oben spezifizierte Therapien mit der Diagnose D25.- verlinkt und somit eindeutig zur Behandlung der Uterusmyom-bedingten Symptomatik verordnet wurden, wurden in vorbenannter Analyse als Untergrenze erfasst und mit einer Zahl von 20.162 Patientinnen in der GKV bestimmt.

Da Diagnosen und Therapien von medizinischem Fachpersonal nicht immer verlinkt werden, wurden zudem auch diejenigen Patientinnen in der GKV mit der Diagnose Uterusmyom ermittelt, denen eine der oben gelisteten Therapien am Tag der Diagnose (ebenfalls nach oben beschriebener D25.- Kodierung) verordnet wurde. Diese Erhebung fließt mit 71.176 Patientinnen in die Erfassung einer Obergrenze ein.

Außerdem wurde ein weiterer Analyseteil mithilfe von Daten der deutschen Krankenhausstatistik aus dem Jahr 2019 durchgeführt, um auch Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen zu berücksichtigen, die sich einer invasiven Therapieoption unterzogen haben. Die Auswertung berücksichtigt Patientinnen zwischen 30 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose D25.-. Berücksichtigt wurden ferner folgende Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS):

- ➔ 8-836 (Perkutan)-transluminale Gefäßintervention (Myomembolisation)
- ➔ 5-681 Exzision & Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus (Myomektomie)
- ➔ 5-683 Uterusextirpation (Hysterektomie)

Diese zur epidemiologischen Herleitung der Zielpopulation im Nutzendossier von Relugolix/E2/NETA herangezogenen OPS-Kodes, treffen zudem auch die vom G-BA im stattgehabten Beratungsgespräch zum vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix (Beratungsanforderung 2022-B-232, 11. November 2022) als wesentlich benannten invasiven Therapieoptionen der Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation (40).

Da in der Herleitung keine ambulanten, sondern ausschließlich stationär durchgeführte invasive Eingriffe berücksichtigt werden, kann dies prinzipiell zu einer Unterschätzung der Zählung invasiver Eingriffe führen. Neben den größtenteils stationär durchgeführten hochgradig invasiven Therapien, wie etwa eine Hysterektomie, kann insbesondere eine Myomektomie je nach patientenindividueller Manifestation vereinzelt auch ambulant durchgeführt werden. In der Gesamtschau aller invasiver Verfahren wird dennoch von keiner bedeutsamen Unterschätzung invasiver Eingriffe ausgegangen.

Für das Jahr 2019 ergibt sich somit eine Anzahl von 32.987 invasiven Eingriffen nach der Hauptdiagnose Uterusmyom. Auch wenn einzelne invasive Verfahren durch das Auftreten von Rezidiven wiederholungsbedürftig sind, wurde angenommen, dass pro Jahr ein Eingriff pro Patientin durchgeführt wird, sodass sich entsprechend 32.987 Patientinnen einem invasiven Eingriff unterzogen haben.

Um die Anzahl der stationären Patientinnen zu bestimmen, die zugleich in der GKV versichert sind, wurde ein GKV-Anteil von ca. 90 % (berechnet mit genauer Zahl 89,977426 %) für die weibliche Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2019 ermittelt. Übertragen auf die zuvor

benannte Anzahl von 32.987 Patientinnen ergeben sich 29.682 Patientinnen im Alter von 30 bis 50 Jahren in der GKV, die sich einer invasiven Behandlung im Jahr 2019 unterzogen haben.

Schließlich wurde a) aus der berechneten Anzahl der Patientinnen in der GKV mit der Diagnose Uterusmyom, bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose Leiomyom des Uterus verlinkt wurde, die Untergrenze, und b) aus der Summe der berechneten Anzahlen der Patientinnen in der GKV mit der Diagnose Uterusmyom, bei denen am Tag der Diagnosestellung eine Therapie verordnet wurde, und der Anzahl der Patientinnen in der GKV, die sich im Jahr 2019 einer invasiven Behandlung unterzogen haben, die Obergrenze der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV abgeleitet. Dies führt zu einer Spanne von **20.162 bis 100.844** Patientinnen in der GKV im Alter zwischen 30 und 49 Jahren.

In der Dossierbewertung vom 28.01.2022 erachtete auch das IQWiG das beschriebene Vorgehen als rechnerisch nachvollziehbar (73). Aus diesem Grund und auch aufgrund des formal identischen Anwendungsgebiets zwischen Relugolix/E2/NETA und Linzagolix, wird, wie zuvor beschrieben, in der vorliegenden Herleitung der Größe der relevanten Zielpopulation in der GKV, zunächst Bezug auf die per Beschluss des Nutzenbewertungsverfahrens von Relugolix/E2/NETA herangezogene Größe der relevanten Zielpopulation genommen.

Wie das IQWiG in seiner Dossierbewertung und auch der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 17. Februar 2022 im Nutzenbewertungsverfahren von Relugolix/E2/NETA bemerkten, unterliegt die dort herangezogene Kalkulation einigen methodisch kritisch zu bewertenden Aspekten und Unsicherheiten, die in der vorliegenden Herleitung der Größe der relevanten Zielpopulation in der GKV in nachfolgenden Kalkulationsschritten Beachtung finden sollen (73, 74).

Schritt 2: Ergänzung der Untergrenze und Modifikation der Obergrenze, um Patientinnen, die invasive Therapieoptionen erhalten haben unter Berücksichtigung möglicher Doppelzählungen mit medikamentösen Optionen

Das IQWiG und folgend auch der G-BA merkten zur zugrunde gelegten Analyse aus Schritt 1 an, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze tendenziell unterschätzt sei. Dies beruhe insbesondere darauf, dass zur Bestimmung der Untergrenze nur Patientinnen berücksichtigt wurden, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben und bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde (73, 74). Aus diesem Grund wird abweichend zu dem Vorgehen im vorbenannten Nutzenbewertungsverfahren von Relugolix/E2/NETA (Verfahrensnummer 733) in der hier vorliegenden Herleitung der relevanten Zielpopulation die ermittelte Größe der Patientinnen mit Erhalt invasiver Therapieoptionen auch der Untergrenze durch Addition zugeführt.

Insgesamt muss allerdings durch die Addition der Patientinnen mit Erhalt invasiver Therapieoptionen zu den Patientinnen mit medikamentöser Therapie sowohl bei der Unter- als auch Obergrenze der Patientinnen der relevanten Zielpopulation in der GKV von einer tendenziellen Überschätzung ausgegangen werden, da hierdurch Doppelzählungen von Patientinnen möglich

sind: Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Patientin im Jahr eines invasiven Eingriffs zuvor oder nachfolgend auch eine medikamentöse Therapie erhalten hat. Dies wurde ebenfalls vom IQWiG und G-BA zur epidemiologischen Herleitung aus Schritt 1 angemerkt (73, 74).

Invasive Therapieoptionen werden gemäß Leitlinien zumeist dann eingesetzt, wenn alle medikamentösen Optionen unzureichend wirksam sind oder wenn von vornherein keine adäquate medikamentöse Therapie (beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder aufgrund der Patientenpräferenz) zur Verfügung steht. In Ermangelung genauer Kennzahlen darüber, wie frequent bei einzelnen Patientinnen innerhalb eines Jahres sowohl eine medikamentöse als auch eine invasive Therapieoption durchgeführt wird, wird folgend von einer 50 %igen Wahrscheinlichkeit für beide Szenarien ausgegangen. Abweichend zur zugrunde gelegten Analyse in Schritt 1, wird somit in Schritt 2 sowohl der Untergrenze als auch der Obergrenze, der in Schritt 1 ermittelte Anteil der Patientinnen mit Erhalt invasiver Therapieoptionen zu einem Anteil von 50 % zugeführt (= **14.841** Patientinnen). Abweichend zu Schritt 1 wird hierdurch für eine zu starke Unterschätzung der Untergrenze durch die fehlende Berücksichtigung invasiv behandelter Patientinnen adjustiert. Gleichzeitig wird die Obergrenze durch eine reduzierte maximale Doppelzählung von Patientinnen mit Erhalt sowohl invasiver als auch medikamentöser Therapien innerhalb eines Jahres weniger stark überschätzt.

Es resultiert somit in Schritt 2 eine Spanne der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV von **35.003** bis **86.003** Patientinnen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren.

Es wird weiter davon ausgegangen, dass die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen, die eine medikamentöse und/oder invasive Therapie zur Behandlung des diagnostizierten Uterusmyoms in Anspruch genommen haben, eine hinreichende Annäherung an das Vorhandensein einer mindestens mäßigen Symptomatik, entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Linzagolix, darstellt. Die Diagnose eines Uterusmyoms und die Vorstellung bei medizinischem Fachpersonal bei einer schwachen oder gar asymptomatischen Präsentation und eine darauffolgende Therapieeinleitung kann als unwahrscheinlich und vernachlässigbar betrachtet werden, zumal therapeutische Optionen wie UPA oder invasive Behandlungsmethoden nur bei Fehlen alternativ durchführbarer Optionen indiziert sind und somit nicht ohne eine entsprechend vorliegende therapiebedürftige Symptomatik durchgeführt werden.

Schritt 3: Ausweitung der relevanten Altersspanne auf 18 – 49 Jahre

In der aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Relugolix/E2/NETA zugrunde gelegten epidemiologischen Herleitung der Zielpopulation wurde ausschließlich eine Altersspanne von 30 bis 49 Jahren berücksichtigt. Dieses Vorgehen wurde durch das IQWiG, sowie den G-BA mit Bezug auf die vorliegende Label-Population als methodisch nicht ausreichende Darstellung der relevanten Zielpopulation gewertet, da keine Patientinnen ab einem Alter von 18 Jahren berücksichtigt wurden (73, 74). Wie in Kapitel 3.2.3 näher erläutert, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix eine Altersspanne von 18 - 49 Jahren als angemessene Abbildung erwachsener Frauen im gebärfähigen Alter betrachtet.

Im Folgenden soll daher der in Schritt 1 zugrunde gelegten Analyse aus dem Jahr 2019, deren Unter- und Obergrenze in Schritt 2 korrigiert wurde, in Schritt 3 Literatur-basiert eine anteilige Addition der anzunehmenden Populationsgröße der 18 - 29-jährigen Patientinnen mit mäßig bis starken symptomatischen Uterusmyomen erfolgen. Die aus der verfügbaren Literatur hervorgehende Verteilung der Prävalenz von Uterusmyomen nach Altersklassen prämenopausaler Frauen wird genutzt, um durch eine Anwendung auf die in Schritt 2 dargelegte Spanne der Anzahl der Patientinnen im Alter von 30 bis 49 Jahren entsprechend für die Altersspanne von 18 bis 49 Jahren zu adjustieren.

Insgesamt ist zu bemerken, dass Uterusmyome und entsprechend Myom-bedingte Symptomatik bei Patientinnen unter 30 Jahren deutlich seltener auftreten, als dies bei Patientinnen mit einem Alter ab 30 Jahren gegeben ist (7). So beschreibt Zimmermann et al., dass im Analysejahr 2009 in Deutschland nur 5 % der an Uterusmyomen erkrankten Patientinnen in einem Alter von 15 bis 19 Jahren diagnostiziert wurden, während nur 21 % der an Uterusmyomen erkrankten Patientinnen im Alter von 20 bis 29 Jahren diagnostiziert wurden. Der weitaus größere Teil der an Uterusmyomen erkrankten Patientinnen wird somit oberhalb eines Alters von 30 Jahren diagnostiziert (7). Eine zuvor benannte Limitation der durchgeführten Untersuchung in Zimmermann et al. ist die patientenberichtete Feststellung eines vorliegenden Uterusmyoms, welche unter anderem zu einer höheren Unsicherheit bei der Diagnosesicherheit führt. Zwar stellt dies, wie zuvor beschrieben, eine bedeutende Limitation zur Feststellung der insgesamt vorliegenden Prävalenz von Uterusmyomen bei prämenopausalen Frauen dar (siehe Kapitel 3.2.3), jedoch kann angenommen werden, dass hiermit verbundene Unsicherheiten zwischen unterschiedlichen Altersklassen der Patientinnen vergleichbar sind, sodass diese Quelle dennoch genutzt werden kann, um Rückschlüsse auf die prozentuale Verteilung prävalenter Uterusmyome zwischen Altersklassen zu schließen.

So beschreiben Zimmermann et al. für die Altersgruppe von 20 bis 29 Jahren, dass **1,8 %** der Patientinnen Uterusmyome aufwiesen. Dieser Anteil war in der Altersgruppe von 15 bis 19 Jahren mit 0,4 % noch deutlich geringer (Bezugnehmende Altersspanne von 15 bis 49 Jahren) (7). Da für das hier zugrunde liegende Anwendungsgebiet von Linzagolix nur Patientinnen ab einem Alter von 18 Jahren berücksichtigt werden sollen, wird der Anteil in der Altersgruppe von 18 bis 19 Jahren näherungsweise mit **0,2 %** aus dem von Zimmermann et al. gegebenen insgesamten Anteil von 0,4 % in der Altersgruppe von 15 bis 19 Jahren abgeleitet. Diese pauschale Teilung ist naturgemäß mit einer Unsicherheit verbunden, welche aber aufgrund des geringfügigen Anteils der Altersgruppe von 18 bis 19 Jahren an den insgesamt von Uterusmyomen betroffenen Frauen als vernachlässigbar eingeschätzt werden kann.

Insgesamt wird der Altersgruppe der 18 bis 29 Jahre alten Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der Quelle von Zimmermann et al. somit ein prozentualer Anteil von **2 %** an den insgesamt von Uterusmyomen betroffenen Frauen zugemessen. Näherungsweise wird von einem Anteil von etwa **80 %** mit mäßiger bis starker Symptomatik ausgegangen (72). Diese Annahme ist, wie zuvor beschrieben (siehe Kapitel 3.2.3), mit Limitationen verbunden und möglicherweise überschätzt. Angewandt auf die zuvor bestimmten 2 % wird somit von einem prozentualen Anteil von **1,6 %** an den insgesamt von Uterusmyomen

betroffenen Frauen in der Altersgruppe der 18 bis 29 Jahre alten Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgegangen.

Angewandt auf die in Schritt 2 ermittelte Spanne, ergibt sich abschließend eine Spanne der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV von **35.563** bis **87.379** Patientinnen im Alter zwischen 18 und 49 Jahren.

Schritt 4: Korrektur des GKV-Anteils auf den zuletzt verfügbaren Stand (2022)

Die Bestimmung der Größe der relevanten Zielpopulation basierte, wie zuvor beschrieben, in Schritt 1 auf Grundlage einer durch das IQWiG sowie den G-BA methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren #733 der Kombinationstherapie Relugolix/E2/NETA im formal identischen Anwendungsgebiet. Die Routinedaten wurden durch den IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes, jeweils basierend auf dem Jahr 2019, ergänzt (73). Beide Erhebungen bezogen den GKV-Anteil der weiblichen Bevölkerung in Deutschland mit Stand 2019 ein. Dieser lag bei etwa 90 % (genaue Zahl zur weiteren Rechnung: 89,977426 %). Mit Stand Juni 2024 gibt der GKV-SV in einer auf DESTATIS basierenden Gesamtschau, den Anteil der insgesamt in der GKV versicherten Patienten für das zuletzt verfügbare Jahr 2022 mit 88,04 % an (75). Eine getrennte Erhebung männlicher und weiblicher Versichertenanteile in der gesamten GKV liegen Stand Juni 2024 seitens DESTATIS nicht über das Jahr 2019 hinaus vor (76). Daher wird der vorbenannte Gesamtanteil der deutschen Bevölkerung in der GKV von 88,04 % herangezogen, um den aktuellen Anteil der Zielpopulation in der GKV herzuleiten.

Angewandt auf die in Schritt 3 ermittelte Spanne, ergibt sich abschließend eine Spanne der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV von **34.797** bis **85.498** Patientinnen im Alter zwischen 18 und 49 Jahren.

Berücksichtigung von Schwangerschaft und Stillzeit als relevante Kontraindikationen der Gabe von Linzagolix und Berücksichtigung von Patientinnen mit Kinderwunsch

Zu den bestehenden Unsicherheiten der im Nutzenbewertungsverfahren von Relugolix/E2/NETA durchgeführten epidemiologischen Herleitung (Verfahrensnummer 733), wurde durch das IQWiG sowie den G-BA angemerkt, dass bei der geschätzten Anzahl an Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt wurde, dass die Kombination aus Relugolix/E2/NETA aufgrund seiner empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann (38, 73, 74). Für Linzagolix ist eine empfängnisverhütende Wirkung nicht nachgewiesen, d. h. nicht erprobt.

Linzagolix ist zudem bei bestehender Schwangerschaft oder Stillzeit kontraindiziert, ebenso wie Relugolix/E2/NETA und weitere gegenwärtige Therapieoptionen und invasive Verfahren zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome.

Da die hier zugrunde liegende Analyse der Bestimmung der relevanten Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Verschreibungsdaten und durchgeführten invasiven Eingriffen basiert (Schritt 1), kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil schwangerer

oder stillender Frauen in der zugrunde liegenden Analyse der Verschreibung medikamentöser oder der Durchführung invasiver Therapieoptionen bereits berücksichtigt ist, da benannte Patientinnen folglich in der Versorgungspraxis keine derartige Therapie erhalten werden.

Zu beachten ist allerdings, dass die Gabe von Progestinen während einer Stillzeit in geringer Dosierung nicht grundsätzlich kontraindiziert ist. Da Progestine allerdings in vielen Fällen bei der Behandlung symptomatischer Uterusmyome kontraindiziert sind, wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass insgesamt nur von einer leichten Unterschätzung der Stillzeit, als relevanter Kontraindikation von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet, durch den Einbezug der Verschreibung von Progestinen in Schritt 1 ausgegangen werden kann.

Zusammenfassung

Insgesamt ist die hier dargestellte Herleitung der relevanten Zielpopulation mit Unsicherheiten versehen, führt jedoch im Gegensatz zu einem rein Literatur-basierten Ansatz durch den Einbezug von Verschreibungsdaten und Krankenhausstatistiken zu einer valideren Einschätzung der Zielpopulation aus der realen Versorgungssituation in Deutschland.

Genauere Kalkulationen der dargestellten Herleitung der Zielpopulation in der GKV sind in einer angehängten Excel-Tabelle festgehalten (77).

Die hier dargestellte Berechnung über die Schritte 1 bis 3 zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen in der GKV-Zielpopulation wird im Folgenden zusammenfassend in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV

Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV		
Kalkulationsschritt	Anzahl der Patientinnen in der GKV	
Schritt 1: Epidemiologische Analyse mithilfe von Routinedaten über den IQVIA™ Disease Analyzer und mithilfe von Daten der deutschen Krankenhausstatistik (2019) aus G-BA Nutzenbewertungsverfahren #733 (Relugolix/E2/NETA) in formal identischer Indikation zu vorliegendem Anwendungsgebiet.		
1a: Patientinnen im Alter von 30 - 49 Jahren mit der Diagnose Uterusmyom im Jahr 2019 in der GKV: Therapie mit der Diagnose Uterusmyom verlinkt	20.162	
1b: Patientinnen im Alter von 30 - 49 Jahren mit der Diagnose Uterusmyom im Jahr 2019 in der GKV: Therapie am Tag der Diagnosestellung Uterusmyom	71.162	
1c: Patientinnen im Alter von 30 - 50 Jahren mit Uterusmyom und einer invasiven Behandlung im Jahr 2019 in der GKV	29.682	
1d: Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV (30 - 49 Jahre)	Untergrenze = Anzahl Schritt 1a	Obergrenze = Addition Schritt 1b und 1c
	20.162	100.844

Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV		
Kalkulationsschritt	Anzahl der Patientinnen in der GKV	
Schritt 2: Addition der Patientinnen mit Erhalt einer invasiven Therapie aus Schritt 1c zu Untergrenze in Schritt 1d. Berücksichtigung möglicher Doppelzählungen in Unter- und Obergrenze durch gleichzeitigen Erhalt invasiver/medikamentöser Therapie einer Patientin innerhalb eines Jahres (50 %-Annahme)		
Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV (30 - 49 Jahre)	Untergrenze = Addition von Schritt 1a und 50 % von 1c	Obergrenze = Addition von Schritt 1b und 50 % von 1c
	35.003	86.003
Schritt 3: Ausweitung der Altersspanne auf 18 - 49 Jahre		
Anteil der 18 - 29 Jahre alten Patientinnen an den insgesamt an mäßig bis stark symptomatischen Uterusmyomen erkrankten Patientinnen (Bezugsspanne 15 - 49 Jahre)	1,6%	
Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV (18 - 49 Jahre; GKV-Anteil basierend auf Destatis 2019)	Untergrenze = Aufschlag von 1,6 % auf Untergrenze aus Schritt 2 (= 560)	Obergrenze = Aufschlag von 1,6 % auf Obergrenze aus Schritt 2 (=1.376)
	35.563	87.379
Schritt 4: Korrektur des GKV-Anteils auf zuletzt verfügbaren Stand (2022)		
Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation (18 - 49 Jahre) in Deutschland; GKV-Anteil basierend auf Destatis 2019 herausgerechnet*.	39.524	97.112
Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV (18 - 49 Jahre; Korrektur des GKV-Anteils mit letztverfügbarem Stand 2022 nach Destatis: 88,04 %).	Untergrenze = 34.797	Obergrenze = 85.498
*gerechnet mit genauer Zahl aus Herleitung in Verfahren #733: 89,977426 % Abkürzungen: E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NETA: Norethisteronacetat. Quellen: (7, 73, 75, 77, 78)		

Herleitung des Anteils der Patientinnen, die für eine ABT ungeeignet sind

Die Zielpopulation von Linzagolix gemäß Zulassung ist heterogen – entsprechend ist die Therapielandschaft nicht einheitlich, sondern patientenindividuell unterschiedlich (siehe Kapitel 3.1). Eine relevante klar abgrenzbare Untergruppe in der Zielpopulation setzt sich aus Patientinnen zusammen, für die eine hormonelle ABT nicht geeignet ist. Die Betroffenen können eine ABT aufgrund von Kontraindikationen nicht einnehmen, sollten eine ABT aufgrund von vorliegenden Risikofaktoren nicht einnehmen, oder möchten nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung keine hormonbasierte Therapie einnehmen. Für diese Patientinnen besteht entsprechend eine therapeutische Lücke im vorliegenden Anwendungsgebiet, da Relugolix/E2/NETA, als einziges bislang verfügbares Arzneimittel mit einem GnRH-Rezeptorantagonisten, untrennbar in einer kombinierten Tablette mit einer hormonellen ABT verbunden ist und im Gegensatz zu Linzagolix nicht unabhängig von einer ABT eingenommen werden kann. Für erkrankte Frauen, die für eine ABT nicht in Frage kommen, gibt es demnach keine

langfristige, kausale und nicht-invasive Therapieoption. Im Rahmen der Therapie von Uterusmyomen hat diese Patientenpopulation, die durch bisherige medikamentöse Therapieoptionen noch nicht ausreichend adressiert werden kann, einen besonders hohen therapeutischen Bedarf.

Kontraindikationen

Es besteht eine hohe Zahl unterschiedlicher Kontraindikationen und relevanter Warnhinweise gegenüber einer ABT (siehe Kapitel 3.2.2). Insbesondere frühere thromboembolische Ereignisse oder ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen durch Adipositas, Nikotinabusus oder Hypertonie, führt dazu, dass Frauen keine ABT einnehmen dürfen (38, 50)

Eine Querschnittsstudie mit Frauen im gebärfähigen Alter kam zu dem Schluss, dass 31,3 % der Frauen für eine hormonelle Therapie kontraindiziert sind (79, 80). In der besagten Studie wurden Kontraindikationen gegen orale, kombinierte Kontrazeptiva betrachtet, diese entsprechen allerdings aufgrund einer chemisch identischen Zusammensetzung den Kontraindikationen und Warnhinweisen bei Einnahme einer ABT und sind daher hinreichend miteinander vergleichbar. Die Kontraindikationen dieser hormonellen Therapien, ABT und oral kombinierten Kontrazeptiva, werden vorwiegend durch die orale Gabe von Östrogen verursacht, wobei insbesondere das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei oraler Östrogengabe stark erhöht ist (81).

Patientenpräferenz

Neben den ABT-kontraindizierten Patientinnen, gibt es Frauen, die aufgrund ihrer persönlichen Präferenz keine hormonellen Präparate, und somit auch keine ABT einnehmen möchten. Diese zunehmende Entwicklung der Ablehnung hormoneller Präparate äußert sich in einer stetig geringer werdenden Verschreibungsrate, wie aus einer Analyse der GKV-Verordnungsdaten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) hervorgeht: während im Jahr 2010 der Verordnungsanteil der klassischen Pille noch bei 46 % lag, konnte im Jahr 2021 nur noch ein Verordnungsanteil von 32 % verzeichnet werden (51). Auch in einer Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) zum „Verhütungsverhalten Erwachsener 2023“ wird die rückläufige Anwendung der klassischen Pille bestätigt (vor 2011: >50 %, 2023: 38 %). In der dieser Auswertung zugrundeliegenden repräsentativen Befragung zeigt sich zudem eine zunehmend kritische und ablehnende Haltung gegenüber der hormonellen Verhütung: 61 % der befragten Teilnehmer stimmten zu, dass eine hormonelle Verhütung negative Auswirkungen auf Körper und Seele haben, 59 % stimmen zudem nicht zu, dass eine hormonelle Verhütung auch langfristig unbedenklich eingesetzt werden kann (82)

Daraus ergibt sich, dass für ca. 30 % - 60 % der betroffenen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang keine dauerhaft wirksame als auch sichere geeignete medikamentöse Behandlungsoption vorliegt. Es besteht somit ein erheblicher Bedarf für einen patientenindividuell von der ABT trennbaren GnRH-Rezeptorantagonisten wie Linzagolix, als nicht-hormonbasierte, kausale, und langfristig einsetzbare medikamentöse Behandlungsoption.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ^a	Ausmaß des medizinischen Nutzens ^b	Anzahl der Patientinnen in der GKV
Linzagolix (Yselty®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Formal kein Zusatznutzen	Beträchtlicher medizinischer Nutzen	34.797 bis 85.498
a: Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. b: Ausmaß des medizinischen Nutzens gegenüber beobachtendem Abwarten. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

Linzagolix (Yselty®) ist zur Behandlung von erwachsenen Frauen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen zugelassen (39). Im vorliegenden Dossier werden in Modul 4A die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 herangezogen, um das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linzagolix für die gesamte Zielpopulation im benannten Anwendungsgebiet abzuleiten. Die Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bzw. medizinischer Nutzen besteht, entspricht somit der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Herleitung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 erfolgt auf Basis aktueller Fachliteratur (Leitlinien, Übersichtspublikationen und primäre Fachpublikationen). Hierzu wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde in der Datenbank PubMed durchgeführt. Folgende Schlagworte wurden dabei separat und/oder in unterschiedlicher Kombination gesucht:

„uterine fibroids“, „uterine leiomyomas“, „myomas“, „epidemiology“, „prevalence“, „quality of life“, „diagnosis“, „therapy“, „symptoms“, „burden of disease“.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Zur Informationsbeschaffung epidemiologischer Daten im Anwendungsgebiet von Linzagolix wurde eine Literaturrecherche wie im obigen Absatz beschrieben durchgeführt. Es wurden hierzu oben genannte Suchbegriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet. Einschlusskriterien für die Verwendung der Rechercheergebnisse zu Prävalenz und Studienpopulation waren die Angabe eines definierten Studienzeitraums sowie einer nachvollziehbaren Erhebungsmethode bzw. Primärquelle der Daten.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Analog dem Vorgehen zur Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3, fanden sich zusammenfassend keine publizierten Studiendaten, die nicht mindestens einer oder gleich mehreren bedeutsamen Limitationen zur Ableitung der relevanten Zielpopulation in der GKV unterliegen. Bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren mit formal identischem Anwendungsgebiet zu dem hier vorliegenden, wurde aus entsprechenden Gründen auf die Ableitung der relevanten Zielpopulation anhand publizierter Literatur verzichtet (73). Stattdessen erfolgte die Bestimmung der Größe der prävalenten und damit zugleich relevanten Zielpopulation im auf Grundlage einer durch das IQWiG sowie den G-BA in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in formal identischer Indikation methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten, welche durch den IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes ergänzt wurde (73). Dabei wurden im vorliegenden Dossier Adaptionen und ergänzende Kalkulationen der vorbenannten Analyse durchgeführt, um abweichende Annahmen in der Berechnung der relevanten Studienpopulation einzubeziehen und auch den nachvollziehbaren Anmerkungen des IQWiG und G-BA aus entsprechendem Nutzenbewertungsverfahren Rechnung zu tragen.

Der Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation erfolgte weiterhin basierend auf aktualisierten Statistiken des Spitzenverbands der Gesetzlichen Krankenkassen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. *Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications*. *Reprod Sci*. 2017;24(9):1235-44.
2. Foth D, Röhl F-W, Friedrich C, Tykoski H, Rabe T, Römer T, et al. *Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany*. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;295(2):415-26.
3. David M, Pitz CM, Mihaylova A, Siedentopf F. *Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:137-40.
4. Williams A. *Uterine fibroids ? what?s new? . F1000Research*. 2017;6(2109).
5. Bulun SE. *Uterine fibroids*. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344-55.

6. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. *Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata*. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):431-7.
7. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. *Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women*. *BMC Womens Health*. 2012;12:6.
8. Spies JB, Myers ER, Worthington-Kirsch R, Mulgund J, Goodwin S, Mauro M. *The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy*. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1309-18.
9. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. *Uterine fibroids*. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16043.
10. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. *Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis*. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3):207-20.
11. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. *Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need*. *Seminars in reproductive medicine*. 2017;35(6):473-80.
12. Sillem M, Hamoud, B., *Organische Ursachen von gynäkologischen Blutungsstörungen und ihre Therapie*. 2019.
13. Munro MG, et al. *The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years*. 2011.
14. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. *The burden of uterine fibroids in five European countries*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):96-102.
15. Nelson AL, Ritchie JJ. *Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention*. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):97.e1-e6.
16. Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. *Fibroids: diagnosis and management*. *Bmj*. 2015;351:h4887.
17. Lewis TD, Malik M, Britten J, San Pablo AM, Catherino WH. *A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma*. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2414609.
18. Onkopedia. *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. 2022.
19. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. *The management of uterine leiomyomas*. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):157-78.
20. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. *Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients*. *Br J Anaesth*. 2014;113(3):416-23.
21. Ghezal-Ahmadi VB, ·A.; Tsagogiorgas, C.; Viergutz, ·T.; Beck, ·G.; Ghezal-Ahmadi, D. *Der Einfluss einer präoperativen Eisenmangelanämie auf das Outcome nach nicht-kardiochirurgischen Risikoeingriffen* 2022.
22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie Leitlinie (Langversion)*. Stand: 11.04.2018.
23. Müller M GC, Zacharowski K, Tonn T., *Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten*. *Deutsches Ärzteblatt*. 2015.
24. Paul-Ehrlich-Institut. *Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlichinstituts: Auswertungen der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach §63 i AMG*. 2015.
25. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen, S3-Leitlinie*. 2015.

26. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, et al. *Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery*. PLoS One. 2015;10(7):e0130861.
27. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. *Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function*. Front Cell Dev Biol. 2021;9:633180.
28. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. *Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology*. Seminars in reproductive medicine. 2017;35(2):181-9.
29. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. *Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome*. Biomed Res Int. 2017;2017:5926470.
30. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. *Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management*. Am Fam Physician. 2020;101(10):599-606.
31. Williams V, Jones G, Mauskopf J, Spalding J, Duchane J. *Uterine Fibroids: A Review of Health-Related Quality of Life Assessment*. Journal of women's health (2002). 2006;15:818-29.
32. Fraser IS, Mansour D, Breymann C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. *Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey*. Int J Gynaecol Obstet. 2015;128(3):196-200.
33. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. *The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women*. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(4):319.e1-e20.
34. European Medicines Agency (EMA). *Yselty: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Linzagolix)*. Stand Mai 2023. Abgerufen am 09.07.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselty-epar-product-information_de.pdf.
35. Jenapharm. *Fachinformation Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM®*. Stand April 2024. Abgerufen am 12.07.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014461>.
36. Jenapharm. *Fachinformation Mirena®*. Stand Juni 2024. Abgerufen am 09.07.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/001149>.
37. European Medicines Agency (EMA). *Esmya: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Ulipristalacetat)*. Stand Februar 2021. 2021.
38. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Relugolix)*. Stand Februar 2024. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf.
39. Theramex Ireland Limited. *Fachinformation Yselty®*. Stand Februar 2023. 2023.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-232*. 2022.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *UAE und MRgFUS versus Myomenukleation - Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter*. Stand Januar 2023. Abgerufen am 15.04.2024.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Evidenzsynopse zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-232*. 2022.
43. Donnez J. *Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review*. Journal of clinical medicine. 2020;9(12).

44. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Rote-Hand-Brief zu Chlormadinon und Nomegestrol: Maßnahmen zur Minimierung des Meningeomrisikos.* Stand November 2021. Abgerufen am 18.08.2023. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-chlormadinon-nomegestrol.html>
45. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Nomegestrol- und chlormadinonhaltige Arzneimittel: Risiko für Meningeome.* Stand November 2022. Abgerufen am 18.08.2023. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S TP/m-r/nomegestrol-chlormadinon.html.
46. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. *Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids.* Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):Cd008994.
47. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II: Ulipristalacetat 5mg: Zulassungen von Arzneimitteln zur Behandlung von Gebärmuttermyomen; EMEA/H/A-31/1496.* 2021.
48. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Ulipristalacetat 5 mg (Arzneimittel zur Behandlung von Gebärmuttermyomen): Risiko für Leberschädigungen.* Stand Februar 2021. Abgerufen am 03.05.2023. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S TP/s-z/ulipristalacetat.html
49. Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bouchard P, Egarter C, et al. *Ulipristalacetat bei symptomatischem Uterus myomatosus und bei myombedingter Hypermenorrhoe. Gemeinsame Stellungnahme der DGGEF und des BVF.* Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology. 2012;9(2):106-26.
50. NovoNordisk. *Activelle - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.* Stand September 2023. Abgerufen am 10.06.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003552>.
51. AOK-Bundesverband. *Immer weniger junge Frauen verhüten mit der klassischen Pille.* Stand August 2022. 2022.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Zugangswege der Hysterektomie - Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter.* Stand Januar 2023. Abgerufen am 15.04.2024.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Ausmaß der Hysterektomie bei Endometriose und/oder Adenomyosis uteri - Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter.* Stand Februar 2023. Abgerufen am 15.04.2024.
54. Iglesia CB, Smithling KR. *Pelvic Organ Prolapse.* Am Fam Physician. 2017;96(3):179-85.
55. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BW, et al. *Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease.* Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(8):Cd003677.
56. ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, et al. *Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis.* Bmj. 2013;347:f5588.
57. David M, Kröncke T. *Uterine Fibroid Embolisation - Potential Impact on Fertility and Pregnancy Outcome.* Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013;73(3):247-55.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Magnetresonanztomographie gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF)*. Stand März 2017. Abgerufen am 15.04.2024.
59. Krankenhaus Nordwest. *Phase III Study of MR-Guided Focused Ultrasound Surgery for the Treatment of Uterine Fibroids Compared to Myomectomy*. Stand Juni 2024. Abgerufen am 13.06.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03948789>.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen*. Stand März 2023. Abgerufen am 15.04.2024.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen*. Stand März 2024. Abgerufen am 15.04.2024.
62. Donnez J, Dolmans M-M. *Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review*. Journal of clinical medicine. 2021;10(5):1085.
63. ObsEva S. A. *Clinical Study Report 1.0. Protocol Number: 16-OBE2109-008. Study Name: PRIMROSE 1. Version 2.0. Stand: 22.06.2021*. 2021.
64. ObsEva S. A. *Clinical Study Report 2.0 Addendum 1. Protocol Number: 16-OBE2109-008. Study Name: PRIMROSE 1. Version 2.0. Stand: 21.06.2021*. 2021.
65. ObsEva S. A. *Clinical Study Report 3.0 Addendum 2. Protocol Number: 16-OBE2109-008. Study Name: PRIMROSE 1. Version 1.0. Stand: 21.06.2021*. 2021.
66. ObsEva S. A. *Clinical Study Report 1.0. Protocol Number: 16-OBE2109-009. Study Name: PRIMROSE 2. Version 2.0. Stand: 26.05.2021*. 2021.
67. ObsEva S. A. *Clinical Study Report Addendum. Protocol Number: 16-OBE2109-009. Study Name: PRIMROSE 2. Version 1.0. Stand: 21.03.2021*. 2021.
68. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Glossar: Gebärfähiges Alter*. Stand Juni 2023. Abgerufen am 29.06.2023. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebaerfaehiges-alter.html>.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Regelungen für die Vereinbarung von Sicherstellungszuschlägen gemäß § 136c Absatz 3 SGB V*. Stand April 2018. Abgerufen am 29.06.2023.
70. European Medicines Agency (EMA). *Yselty - EPAR - Public Assessment Report*. Stand Juli 2022. Abgerufen am 12.07.2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yselty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
71. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T, Szczes A, Friedrich C, Roehl FW, et al. *Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study*. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(6):1243-53.
72. Fuldeore MJ, Soliman AM. *Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis*. Int J Womens Health. 2017;9:403-11.

73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand November 2021*. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5054/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat_D-721.pdf.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom). Stand Februar 2022*. Abgerufen am 10.06.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8263/2022-02-17_AM-RL-XII_Relugolix-Estradiol_Norethisteronacetat-D-721_TrG.pdf.
75. GKV-SV. *Zahlen und Grafiken. Stand März 2024*. Abgerufen am 11.06.2024. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2023_q4/300dpi_4/GKV-Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent.jpg.
76. Destatis- Statistisches Bundesamt. *Genesis-Online Abfrage: Patienten in der GKV. Stand Juli 2023*. Abgerufen am 06.07.2023. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Suche&levelid=1688630528457&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
77. Theramex Ireland Limited. *Herleitung des epidemiologischen Modells*. 2023.
78. Gedeon Richter Pharma GmbH. *Modul 3 A Symptomatische Therapie von Uterusmyomen. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung*. 2021.
79. Assiri GA, Bannan DF, Alshehri GH, Alshyhani M, Almatri W, Mahmoud MA. *The Contraindications to Combined Oral Contraceptives among Reproductive-Aged Women in an Obstetrics and Gynaecology Clinic: A Single-Centre Cross-Sectional Study*. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(3).
80. Römer TBAPH, P.; Meisel, D.; Peters, K.; Radosa, J.; Renner, S. P.; Ruhland, B. *Ein neuer GnRH-Antagonist zur Behandlung in der Monotherapie? Aktuelle Datenlage*. 2024.
81. Simon JA, Laliberté F, Duh MS, Pilon D, Kahler KH, Nyirady J, et al. *Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy*. Menopause. 2016;23(6):600-10.
82. BZgA (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung). *BZgA-Studie: „Verhütungsverhalten Erwachsener 2023“ – Repräsentative BZgA-Wiederholungsbefragung* –. 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Linzagolix (Yselty®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	1x täglich 100 mg oral	365	1
		1x täglich 200 mg oral		1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
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		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Gemäß Produktinformation wird Linzagolix angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung von mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen. Linzagolix kann von erkrankten Frauen in zwei Dosierungen eingenommen werden: in einer 100 mg-Dosis, 1-mal täglich oral, oder in einer 200 mg-Dosis, 1-mal täglich oral (1). Die Wahl der Dosierung erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit der Symptomschwere und des Symptomcharakters, sowie der Präferenz der Patientin und der primären Zielsetzung der Therapie (bspw. schnellstmögliche Verkleinerung der/des Uterusmyome/s). Grundsätzlich handelt es sich bei Linzagolix um eine kontinuierlich anzuwendende Therapie, deren Dosierung in Abhängigkeit der therapeutischen Bedürfnisse patientenindividuell angepasst werden kann. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn auf patientenindividueller Ebene die Anzahl an Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr pro Dosis unterschiedlich sein kann. In individuellen Situationen, bspw. in Fällen, in denen eine Reduktion des Uterus- und Myomvolumens in Vorbereitung auf eine Kinderwunschbehandlung

im Fokus steht, kann eine 6-monatige Behandlung mit der 200 mg-Dosis zweckmäßig sein und patientenindividuell somit eine kürzere Behandlungsdauer resultieren.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 11. November 2022 gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung: 2022-B-232) (2) wie folgt bestimmt und konkretisiert:

Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:

- *einer symptomorientierten Behandlung:*
 - *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
 - *Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist): Chlormadinon und Levonorgestrel*
 - *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)*
- *invasiven Behandlungsoptionen: Hysterektomie, Myomembolisation und Myomektomie.*

Wie vom G-BA in der Definition der zVT aufgezeigt wird, setzt sich die Therapie einer Patientin mit symptomatischen Uterusmyomen aus medikamentösen und nicht-medikamentösen, invasiven Maßnahmen zusammen. Dabei ist nicht auszuschließen, sondern es ist im Gegenteil sogar wahrscheinlich, dass eine Patientin innerhalb eines Jahres mehrere dieser Behandlungsoptionen in Anspruch nimmt. Die anfallenden Behandlungen und Behandlungskosten sind daher patientenindividuell unterschiedlich, die Betrachtung der einzelnen Behandlungsoptionen und damit assoziierten Jahrestherapiekosten als Behandlungsalternativen nebeneinander ist somit nicht sinnvoll und spiegelt auch nicht die tatsächliche Versorgungsrealität wider.

Quantifiziert werden nachfolgend ausschließlich die Kosten der Therapie mit Linzagolix. Da auch die Behandlung mit Linzagolix patientenindividuell erfolgt, ist die nachfolgend dargestellte Kalkulation der Therapiekosten als Annäherung zu verstehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Linzagolix (Yselty®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	1x täglich 100 mg oral	365
		1x täglich 200 mg oral	
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
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	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Linzagolix (Yselty®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	365	1x täglich 100 mg oral	Patientenindividuell unterschiedlich; 36.500 mg = 36,5 g
			1x täglich 200 mg oral	bis 73.000 mg = 73 g
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
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		
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; g: Gramm; ggf.: gegebenenfalls; mg: Milligramm.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Die Gabe von Linzagolix erfolgt kontinuierlich bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung von mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen. Linzagolix kann von erkrankten Frauen in zwei Dosierungen eingenommen werden: in einer 100 mg-Dosis, 1-mal täglich oral, oder in einer 200 mg-Dosis, 1-mal täglich oral (1). Die Behandlungsdauer mit der 200 mg-Dosis ist als Monotherapie auf maximal 6 Monate begrenzt. Für eine langfristige, kontinuierliche Therapie steht die 100 mg-Dosis zur Verfügung, alternativ kann die 200 mg-Dosis spätestens ab dem 7. Behandlungsmonat mit einer ABT kombiniert werden. Auch die 100 mg-Dosis kann gemäß Produktinformation bei Bedarf mit einer ABT kombiniert werden. (siehe Kapitel 3.3.4). Die Wahl der Dosierung erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit der

Symptomschwere und des Symptomcharakters, sowie der Präferenz der Patientin und der primären Zielsetzung der Therapie (bspw. schnellstmögliche Verkleinerung der/des Uterusmyome/s) (1). Der Jahresverbrauch von Linzagolix ist entsprechend patientenindividuell unterschiedlich. Bei kontinuierlicher Einnahme von Linzagolix ergibt sich für die Jahresbehandlung ein Verbrauch von 36,5 g bis 73,0 g Linzagolix.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die derzeitige Therapie der Patientinnen in der Zielpopulation erfolgt patientenindividuell und ist unter anderem abhängig von der Symptomschwere und dem Symptomcharakter der erkrankten Patientin, sowie ihrer Präferenz und der primären Zielsetzung der Therapie. Der Jahresverbrauch der zVT ist entsprechend patientenindividuell unterschiedlich und wird nicht quantifiziert.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Linzagolix (Yselty®)	Yselty® 100 mg, 28 Filmtabletten (N1); PZN: 18105892 AVP: 115,50 €	107,73 € [2,00 € ^a ; 5,77 € ^b]
	Yselty® 100 mg Linzagolix, 3x28 Filmtabletten; PZN: 18105917 AVP: 323,86 €	304,56 € [2,00 € ^a ; 17,30 € ^b]
	Yselty® 200 mg, 28 Filmtabletten (N1); PZN: 18105900 AVP: 115,50 €	107,73 € [2,00 € ^a ; 5,77 € ^b]
	Yselty® 200 mg, 3x28 Filmtabletten; PZN: 18105923 AVP: 323,86 €	304,56 € [2,00 € ^a ; 17,30 € ^b]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome, sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome	Patientenindividuell unterschiedlich	
a) Rabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V: (temporärer) Apothekenabschlag von 2,00 €/Arzneimittel b) Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V: Herstellerabschlag i. H. v. 7 % (bzw. 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) des HAP Abkürzungen: HAP: Herstellerabgabepreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Kranken- versicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; z. B.: zum Beispiel.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen für Linzagolix wurde der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden – sofern zutreffend – berücksichtigt:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V: (temporärer) Apothekenabschlag von 2,00 €/Arzneimittel

- Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V: Rabatt des Herstellers entsprechend 7 % (bzw. 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) auf den Herstellerabgabepreis (HAP) ohne Mehrwertsteuer für erstattungsfähige Arzneimittel ohne Festbetrag.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Linzagolix (Yselty®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Verabreichung einer ABT	0 bis 1 pro Tag	0 bis 365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
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		
Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind nur solche Kosten als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen,

- die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen, und
- für die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Therapie 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 und Warnhinweisen orientiert. Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen gemäß klinischer Standardpraxis durchzuführen. Des Weiteren müssen vor Einleitung der Behandlung mit Linzagolix etwaige hormonelle Kontrazeptiva abgesetzt werden und eine bestehende Schwangerschaft ist auszuschließen.

Linzagolix kann von erkrankten Frauen in zwei Dosierungen eingenommen werden: in einer 100 mg-Dosis, 1-mal täglich oral, oder in einer 200 mg-Dosis, 1-mal täglich oral (1). Beide Dosierungen können patientenindividuell in Abhängigkeit bestehender Kontraindikationen, Risikofaktoren, Patientenpräferenzen und Therapiezielen mit oder ohne ABT eingenommen werden, wobei die Anwendung der 200 mg-Dosierung ohne ABT auf maximal 6 Monate begrenzt ist. Entsprechend können Kosten für die mögliche Verabreichung einer ABT anfallen. Dies trifft jedoch nicht zu, für Patientinnen, die aufgrund von Kontraindikationen keine ABT nehmen dürfen, aufgrund von Risikofaktoren keine ABT nehmen sollten oder die aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen einer hormonellen Therapie die informierte Entscheidung treffen, keine ABT einzunehmen. Die für die Verabreichung der ABT möglicherweise anfallenden Kosten sind somit patientenindividuell unterschiedlich und können an keinem (0 Behandlungstage) oder bis zu 365 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr anfallen.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die derzeitige Therapie der Patientinnen in der Zielpopulation erfolgt patientenindividuell und ist unter anderem abhängig von der Symptomschwere und dem Symptomcharakter der erkrankten Patientin, sowie ihrer Präferenz und der primären Zielsetzung der Therapie. Eine konkrete Angabe zu zusätzlichen GKV-Leistungen kann aus diesem Grund nicht erfolgen. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können in Abhängigkeit der zum Einsatz kommenden Therapien patientenindividuell unterschiedlich sein.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Verabreichung einer ABT.	0,40 €/Tag
Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Linzagolix kann von erkrankten Frauen in zwei Dosierungen eingenommen werden: in einer 100 mg-Dosis, 1-mal täglich oral, oder in einer 200 mg-Dosis, 1-mal täglich oral (1). Beide Dosierungen können patientenindividuell in Abhängigkeit bestehender Kontraindikationen, Risikofaktoren, Patientenpräferenzen und Therapiezielen mit oder ohne ABT eingenommen werden, wobei die Anwendung der 200 mg-Dosierung ohne ABT auf maximal 6 Monate begrenzt ist. Entsprechend können Kosten für die mögliche Verabreichung einer ABT anfallen. Gemäß Fachinformation von Linzagolix wird als ABT 1 mg E2 und 0,5 mg NETA, einmal täglich oral, genannt (3) Die ABT ist als fixe Kombination erhältlich, für die GKV fallen pro Packung mit 84 Tabletten Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte i. H. v. 33,35 € an (= 37,41 € (Festbetrag/AVP) – 2,00 € (temporärer Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1a SGB V) – 2,06 € (Generikaabschlag gemäß § 130a Abs. 3b SGB V)). Daraus ergeben sich Kosten pro Verabreichung einer ABT i. H. v. 0,40 € pro Tag (= 33,35 €/84 Tabletten). Die Angaben zum Festbetrag/AVP und zur Höhe der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte beziehen sich auf die fixe ABT-Kombination Cliovelle (PZN: 04653710) und wurden der Lauer-Taxe mit Stand zum 15.08.2024 entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patientin pro Jahr in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Linzagolix (Yselty®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Verabreichung einer ABT für 0 bis 365 Tage	Patientenindividuell unterschiedlich; 0 € bis 144,91 € ^a
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
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	
<p>a: Die Berechnung der Zusatzkosten der ABT pro Patientin pro Jahr ergibt sich aus den Kosten für die GKV pro Verabreichung einer ABT (= 33,35 €/84) multipliziert mit der minimalen (0 Tage) bzw. maximalen (365 Tage) Anzahl Behandlungstage (33,35 €/84*0 = 0 €; 33,35 €/84*365 = 144,91 €).</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Linzagolix (Yselty®) 100 mg	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	1.323,39 € ^a	Patientenindividuell unterschiedliche <u>Verabreichung einer ABT:</u> 0 € bis 144,91 €	-	1.323,39 €
Linzagolix (Yselty®) 200 mg	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen			-	
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
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			
<p>a: Für die Berechnung der Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels wurde die exakte Packungsanzahl pro Jahr verwendet.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-Back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm.</p>					

Das Spektrum derzeit eingesetzter Therapien bei Patientinnen in der Zielpopulation ist breit und erfolgt patientenindividuell. Die Kosten der derzeit eingesetzten Therapien variieren daher beträchtlich. Auch die Anwendung von Linzagolix erfolgt aufgrund der flexiblen Dosierung patientenindividuell in Abhängigkeit von der Symptomschwere und dem Symptomcharakter der erkrankten Patientin, sowie ihrer Präferenz und der primären Zielsetzung der Therapie. Gleichwohl führt der Einsatz von Linzagolix unabhängig von der gewählten Dosierung (100 mg oder 200 mg) zu gleichen und daher abschätzbaren Jahrestherapiekosten.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Linzagolix wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ (4). Linzagolix bietet als erstes Präparat in Deutschland die Möglichkeit, Uterusmyome und die damit einhergehenden Symptome kausal, langfristig und patientenindividuell zu behandeln. Dies wird insbesondere durch die zwei verfügbaren Dosierungen (100 mg und 200 mg), welche auch ohne hormonelle ABT eingesetzt werden können, erreicht. Basierend auf seinem kausalen Wirkansatz, wird die Progression von Uterusmyomen durch Behandlung mit Linzagolix nicht nur verhindert, sondern auch revertiert. Belastende Symptome wie schwerer menstrueller Blutverlust und Schmerzen werden gemindert und so die allgemeine Lebensqualität verbessert. Außerdem weist Linzagolix eine gute Verträglichkeit auf.

Kontraindikationen

Zu den Kontraindikationen finden sich in der Fachinformationen von Yselty® die folgenden Angaben:

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der sonstigen Bestandteile von Yselty®
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Bekannte Osteoporose
- Genitalblutungen unbekannter Ätiologie
- Bei gleichzeitiger Gabe einer ABT sind die Gegenanzeigen im Zusammenhang mit der ABT zu beachten

Insgesamt ist kein wesentlicher Einfluss auf die Versorgungsanteile aufgrund der oben genannten Kontraindikationen zu erwarten, zumal diese auch bei weiteren derzeit verfügbaren Therapieoptionen bestehen. Aufgrund der flexiblen ABT-Zugabe bedeutet eine Kontraindikation gegenüber einer ABT allerdings nicht, dass Linzagolix von ABT-ungeeigneten Patientinnen nicht eingenommen werden kann. Hierdurch adressiert Linzagolix einen bisher

bestehenden hohen therapeutischen Bedarf: Linzagolix ist die derzeit einzige verfügbare kausale medikamentöse Therapie, die langfristig und ohne hormonelle Komponente eingesetzt werden kann. Dies eröffnet insbesondere für Patientinnen mit Kontraindikationen gegenüber einer ABT bzw. für Patientinnen, die die informierte Entscheidung nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung gegen eine ABT treffen, eine neue wirksame, sichere und nicht invasive Behandlungsmöglichkeit. Dieser Aspekt wird nachfolgend weiter unter dem Abschnitt zum Versorgungskontext und Präferenzen der Patientinnen thematisiert.

Therapieabbrüche

In den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 wurde nur eine geringe Anzahl an Therapieabbrüchen verzeichnet. Daher ist basierend auf diesen Ergebnissen von keinem signifikanten Einfluss möglicher Therapieabbrüche auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Versorgungskontext und Präferenzen der Patientinnen

Invasive Methoden, vor allem die Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation sind noch immer ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Uterusmyomen. Diese sind allerdings mit nicht unerheblichen Risiken und Langzeitfolgen verbunden. Ob diese Behandlungsmethoden für die jeweilige Patientin geeignet sind, ist von vielen Faktoren, wie Lage und Anzahl der Myome, aber auch von der Präferenz der Patientin abhängig. Vor allem ein noch bestehender Kinderwunsch der Patientin stellt eine eindeutige Kontraindikation gegen eine Hysterektomie dar, nicht zuletzt hat auch die Verlagerung der reproduktiven Phase in ein höheres Lebensalter der Patientinnen dazu beigetragen, dass viele Patientinnen nicht-invasive, medikamentöse Therapieansätze präferieren (5).

Die supportive medikamentöse Behandlungsoption in Form der Gestagene adressiert im Anwendungsgebiet nur einzelne Symptome, ist somit zumeist unzureichend wirksam, zusätzlich häufig kontraindiziert und kann das Myomwachstum sogar verstärken und assoziierte Symptome noch verschlechtern (6-8). UPA ist aufgrund erheblicher Sicherheitsrisiken nur kurzzeitig und stark begrenzt als Reservetherapie einsetzbar (9).

Mit Relugolix/E2/NETA befindet sich derzeit eine feste Kombinationstherapie aus einem GnRH-Rezeptorantagonisten und einer hormonellen ABT auf dem Markt. Relugolix/E2/NETA stellt eine kausale Behandlungsoption dar, ist aber durch die fixe Kombination mit der hormonellen ABT nicht für alle betroffenen Patientinnen geeignet. Zudem werden hormonhaltige Präparate zunehmend, auch nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung, abgelehnt. Die fehlende Dosis- und ABT-Flexibilität von Relugolix/E2/NETA erlaubt keine Anpassung der Behandlung an die Bedürfnisse der Patientinnen und darüber hinaus keine patientenindividuelle Adjustierung innerhalb des Therapieregimes (10).

Insbesondere für Patientinnen, die für eine ABT nicht in Frage kommen oder sich gegen eine ABT entscheiden, besteht entsprechend nach wie vor ein immenser Bedarf nach einer wirksamen, sicheren und langfristig einsetzbaren hormonfreien medikamentösen Therapie.

Hier kann Linzagolix die derzeit vorhandene therapeutische Lücke schließen, da die Flexibilität der Dosierung und Zugabe der ABT eine patientenindividuelle Behandlung ermöglicht. Insbesondere können mit Linzagolix auch Frauen behandelt werden, die aufgrund von Kontraindikationen keine ABT nehmen dürfen, aufgrund von Risikofaktoren keine ABT nehmen sollten oder die aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen einer hormonellen Therapie keine ABT einnehmen möchten und daher mit den bisher zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen nicht adäquat behandelt werden konnten (siehe dazu Abschnitt 3.2.4) (10, 11). Vor allem die Gruppe der Frauen, die aufgrund der damit verbundenen Risiken keine hormonellen Präparate einnehmen möchte, ist in den letzten Jahren stetig gewachsen (12). Diesen Frauen bietet Linzagolix eine medikamentöse, hormonfreie Therapieoption mit einem kausal wirkenden, langfristig einsetzbaren GnRH-Rezeptorantagonisten. Es ist daher davon auszugehen, dass Linzagolix einer breiteren Patientenpopulation innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets Zugang zu einer nicht-invasiven medikamentösen Therapie geben wird, sodass der Anteil invasiver Eingriffe reduziert werden kann.

Es kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen, die derzeit mit einem Gestagen, UPA oder Relugolix/E2/NETA behandelt werden, zu einer Therapie mit Linzagolix wechseln werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit ist keine valide Angabe zu möglichen quantitativen Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Therapiekosten möglich. Aufgrund der Komplexität der Indikation, des heterogenen Versorgungsstandards und der patientenindividuellen Bedürfnisse ist anzunehmen, dass nicht alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Linzagolix behandelt werden. Allerdings wird Linzagolix einen Teil der derzeit verfügbaren Therapien ersetzen, insbesondere im Hinblick auf die invasiven Behandlungen. Ein genauer Anteil lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorhersagen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen des Kapitels 3.3 basieren auf einer nicht systematischen Literaturrecherche und den Produkt- und Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Angaben zu den Kosten der ABT wurden der Lauer-Taxe (Datenstand: 15.08.2024) entnommen. Alle Quellen sind in den jeweiligen Abschnitten hinterlegt und können der Referenzliste entnommen werden.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an

1. European Medicines Agency (EMA). *Yselty: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Linzagolix)*. Stand Mai 2023. Abgerufen am 09.07.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselty-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-232*. 2022.
3. Theramex Ireland Limited. *Fachinformation Yselty®*. Stand Februar 2023. 2023.
4. European Medicines Agency (EMA). *Yselty - EPAR - Public Assessment Report*. Stand Juli 2022. Abgerufen am 12.07.2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yselty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen, S3-Leitlinie*. 2015.

6. Jenapharm. *Fachinformation Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM®. Stand April 2024.* Abgerufen am 12.07.2024.
<https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014461>.
7. Jenapharm. *Fachinformation Mirena®. Stand Juni 2024.* Abgerufen am 09.07.2024.
<https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/001149>.
8. Donnez J. *Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review.* Journal of clinical medicine. 2020;9(12).
9. European Medicines Agency (EMA). *Esmya: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Ulipristalacetat). Stand Februar 2021.* 2021.
10. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Relugolix). Stand Februar 2024.* Abgerufen am 10.06.2024.
https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf.
11. NovoNordisk. *Activelle - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand September 2023.* Abgerufen am 10.06.2024.
<https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003552>.
12. AOK-Bundesverband. *Immer weniger junge Frauen verhüten mit der klassischen Pille. Stand August 2022.* 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Produktinformation von Yselty® entnommen (Stand: 02.Mai 2023) (1). 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.“ (1).

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis von Linzagolix beträgt:

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

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

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

Versäumte Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft oder Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
- Bekannte Osteoporose
- Genitalblutungen unbekannter Ätiologie
- Bei gleichzeitiger Gabe von ABT sind die Gegenanzeigen im Zusammenhang mit ABT zu beachten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Medizinische Untersuchung/Ärztliche Konsultation***

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

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

Knochenmineraldichte

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

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

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

individuellen Risikos der Frau und einer vorherigen BMD-Beurteilung festgelegt wird (Linzagolix 100 mg bei gleichzeitiger ABT und Linzagolix 200 mg bei gleichzeitiger ABT).

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung

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

Verhütung

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

Veränderung des Menstruationsblutungsmusters und verminderte Fähigkeit eine Schwangerschaft zu erkennen

Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Linzagolix in der Regel zu einer signifikanten Verringerung des Menstruationsblutverlusts und häufig zu Amenorrhö führt, was die Fähigkeit, das Auftreten einer Schwangerschaft rechtzeitig zu erkennen, verringern kann. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sollten Schwangerschaftstests durchgeführt werden, und die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation).

Leberenzyme

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

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

Lipidspiegel

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

Gemütsstörungen

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

CYP2C8-Substrate

Bei Patientinnen, die Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite anwenden, die gleichzeitig CYP2C8-sensitive Substrate darstellen (z. B. Paclitaxel, Sorafenib und Repaglinid, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), sollte die Anwendung von Linzagolix vermieden werden. Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung mit Linzagolix eine Überwachung auf Nebenwirkungen anderer CYP2C8-Substrate durchzuführen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf eine ABT

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

Lactose

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

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut werden

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

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

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

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung von Linzagolix beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand: 02.Mai 2023) (1). Die vorgesehenen Elemente, die im *European Public Assessment Report (EPAR)* veröffentlicht sind, sind im Abschnitt 3.4.3 aufgeführt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Linzagolix ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte: Periodic Safety Update Reports (PSURs)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste), und allen künftigen Aktualisierungen, festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels Linzagolix beziehen sich auf den Annex II (Abschnitt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand: 02.Mai 2023) (1, 2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu wesentlichen Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die tabellarische Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (3).

Zusammenfassende Listung der Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-15: Zusammenfassende Listung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Abnahme der Knochenmineraldichte
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom des Uterus, des Endometriums und der Brustdrüse • QT-Intervall-Verlängerung • Embryo-Fetale-Toxizität • Lebertoxizität
Fehlende Informationen	Abnahme der Knochenmineraldichte bei fortgesetzter Behandlung > 12 Monate für Linzagolix 200 mg mit gleichzeitiger ABT und Linzagolix 100 mg mit und ohne ABT

Zusammenfassende Beschreibung bedeutsamer und potenzieller Risiken

Tabelle 3-16: Als bedeutsam identifiziertes Risiko: Abnahme der Knochenmineraldichte

<p>Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel</p>	<p>GnRH-Antagonisten wie Linzagolix senken das Serum-Östradiol (E2) in dosisabhängiger Weise. Dieser Rückgang kann zu einer dosisabhängigen Abnahme der BMD aufgrund einer erhöhten Knochenresorption führen, die bei hohen Dosen, mit denen eine nahezu vollständige E2-Suppression erreicht wird, am stärksten ausgeprägt ist. Das Ziel niedrigerer Dosen und des Einsatzes hormoneller ABT bei höheren Dosen besteht darin, E2-Spiegel in einem Bereich zu erreichen, der die Abnahme der BMD begrenzt.</p> <p><i>Linzagolix 200 mg (ohne begleitende ABT):</i></p> <p>Die mittleren Serum-E2-Werte für die 200 mg-Dosis zeigten eine nahezu vollständige Unterdrückung (< 20 pg/ml), die bis Woche 24 auf einem ähnlichen Niveau gehalten wurde. Der BMD-Rückgang im Zusammenhang mit der Linzagolix-Behandlung war nach 24 Wochen begrenzt. Die schützende Wirkung von ABT wurde eindeutig bei einer Langzeitbehandlung (mehr als 6 Monate) mit einer höheren Dosis (200 mg) beobachtet. Die individuelle kategoriale Analyse zeigt, dass nur sehr wenige Probanden einen BMD-Rückgang von mehr als 8 % erfuhren, die meisten dieser Probanden befanden sich in der 200 mg-Dosisgruppe. Der BMD-Rückgang nach kurzfristiger Einnahme von GnRH-Rezeptoragonisten erholt sich im Allgemeinen innerhalb weniger Monate nach Abschluss der Behandlung teilweise oder vollständig. Auch in der Phase-2-Studie EDELWEISS Linzagolix bei Endometriose gab es Hinweise auf eine Erholung nach kurzfristiger (6 Monate) vollständiger E2-Suppression, was mit den Daten anderer GnRH-Rezeptoragonisten übereinstimmt.</p> <p><i>Linzagolix 200 mg (mit begleitender ABT) und Linzagolix 100 mg (mit und ohne begleitende ABT):</i></p> <p>Bei der 100 mg-Dosis, bei 100 mg + ABT und bei 200 mg + ABT wurden nach 52 Behandlungswochen nur mäßige Verringerungen des Serum-E2-Spiegels beobachtet (Medianwerte bei Behandlung zwischen 27,00 und 48,00 pg/ml). Dies führt zu BMD-Veränderungen, die im Allgemeinen klinisch nicht relevant waren. Obwohl die BMD-Veränderungen in allen Gruppen insgesamt klinisch nicht relevant waren, wurde beobachtet, dass das Ausmaß des BMD-Rückgangs in der Linzagolix 100 mg-Gruppe, der 100 mg + ABT-Gruppe und der Linzagolix 200 mg + ABT-Gruppe unterschiedlich war (-2,36 %, -0,93 % und -1,61 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 an der Lendenwirbelsäule für die Dosis 100 mg, 100 mg + ABT bzw. 200 mg + ABT). Der BMD-Rückgang war in der Linzagolix 100 mg-Gruppe stärker ausgeprägt als in der Linzagolix 200 mg + ABT-Gruppe und der Linzagolix 100 mg + ABT-Gruppe (in Woche 24 und Woche 52). Dies deutet darauf hin, dass die BMD-Veränderungen bei der 100 mg- und 200 mg-Linzagolix-Dosis durch die gleichzeitige Einnahme von hormonellem ABT deutlich abgeschwächt wurden.</p> <p>Die Bewertung der 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit mit dem FRAX®-Tool (Web-Version 4.2) bei allen PRIMROSE-Patientinnen unter der Annahme eines anhaltenden linearen BMD-Verlusts über eine Dauer von bis zu 5 Jahren legt den Schluss nahe, dass die Behandlung mindestens 5 Jahre lang ohne nennenswerte Bedenken hinsichtlich der Knochengesundheit durchgeführt werden kann. Bei der 100 mg-Dosis bleiben die mittleren FRAX-Wahrscheinlichkeiten deutlich unter den Interventionsschwellen, während die 200 mg-Dosis mit gleichzeitiger ABT sogar noch geringere Wahrscheinlichkeiten für ein zukünftiges Frakturrisiko aufweist (Studie 20-OBE2109-006). Außerdem gab es in beiden Gruppen Hinweise auf eine Erholung der BMD 24 Wochen nach Absetzen der Behandlung in Woche 52.</p>
---	---

Risikofaktoren und Risikogruppen	Zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine verminderte BMD gehören ein niedriges Körpergewicht/ein niedriger Body-Mass-Index (BMI), chronischer Alkohol- und/oder Tabakkonsum, Osteoporose in der Familiengeschichte, Hypogonadismus oder die chronische Einnahme von Medikamenten, die die Knochenmasse verringern können, wie Glukokortikoide und Antikonvulsiva. Die Anwendung von Linzagolix bei diesen Patientinnen kann zu einer weiteren Abnahme der BMD beitragen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Begrenzung der Behandlungsdauer [für Linzagolix 200 mg ohne ABT] auf 6 Monate wie in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (der) und Abschnitt 3 der Packungsbeilage (PL) dargestellt. • Kontraindikation für Patientinnen mit bekannter Osteoporose in der Fachinformation Abschnitt 4.3 und PL Abschnitt 2 beachten. • Empfehlungen in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und PL Abschnitt 2 zur Bewertung der Baseline-BMD und sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Linzagolix-Behandlung bei Patientinnen, die in der Vergangenheit eine Fraktur mit geringem Verletzungsrisiko oder eine Fragilitätsfraktur erlitten haben oder bei denen andere Risikofaktoren für Osteoporose oder eine Abnahme der BMD vorliegen. • Empfehlung zur Durchführung einer DXA-Untersuchung für alle Frauen nach einem Jahr Behandlung und danach jährlich (für Linzagolix 100 mg) oder in einer vom behandelnden Arzt auf der Grundlage des individuellen Risikos der Frau und der vorherigen BMD-Bewertung festgelegten Häufigkeit (für Linzagolix 100 mg mit begleitender ABT und Linzagolix 200 mg mit begleitender ABT) in Abschnitt 4.4. • Abnahme der Knochendichte ist aufgeführt als unerwünschte Wirkung in der Fachinformation Abschnitt 4.8 und PL Abschnitt 4. • Linzagolix ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PRIMROSE 3 Studie • YSELTYPASS

Tabelle 3-17: Als potenziell bedeutsam identifiziertes Risiko: Adenokarzinom des Uterus, des Endometriums und der Brustdrüse

Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel	<p>Während einer 104-wöchigen Karzinogenitätsstudie an Wistar-Ratten wurde bei hoher Dosierung von Linzagolix (500 mg/kg/Tag) eine höhere Inzidenz von Endometriumkarzinomen der Gebärmutter und des Adenokarzinoms der Brustdrüse bei mittlerer Dosis (50 mg/kg/Tag) beobachtet; diese höhere Inzidenz von uterinem endometrialen Adenokarzinom und Adenokarzinom der Brustdrüse wurde als zufällig beurteilt. Der Mechanismus, der diese Wirkung vermittelt ist unklar und scheint weder mit der Genotoxizität noch mit der primären pharmakologischen Aktivität von Linzagolix in Verbindung zu stehen. Die verfügbaren Daten sind nicht ausreichend, um eine Aussage über die mögliche klinische Relevanz dieser Befunde zu treffen.</p> <p>Daher wird ein Adenokarzinom des Uterus und der Brustdrüse als Vorsichtsmaßnahme als ein potenzielles Risiko aufgeführt.</p> <p>In klinischen Studien wurde nur ein einziges Auftreten von Adenokarzinomen des Endometriums in den Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 in der Gruppe Linzagolix 100 mg + ABT beobachtet. Bei diesem Ereignis wurde eine bereits bestehende Läsion bei der Screening-Biopsie festgestellt. Dieses Ereignis wurde nicht mit Linzagolix, sondern mit der ABT-Behandlung in Verbindung gebracht. Darüber hinaus wurden zwei Ereignisse von Brustkrebs (Eins in der Linzagolix 200 mg-Gruppe und das andere in der Linzagolix 200 mg + ABT-Gruppe (beide aus PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2) diagnostiziert. Ein weiteres UAE mit Brustkrebs wurde in der Studie KLH1201 in der 50 mg-Gruppe gemeldet. Alle drei Ereignisse wurden als nicht auf Linzagolix zurückzuführen angesehen.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren oder Risikogruppen identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Linzagolix ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichtete Fragebögen zur Nachsorge von Adenokarzinomen des Uterus, des Endometriums und der Brustdrüse. <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • YSELTYPASS

Tabelle 3-18: Als potenziell bedeutsam identifiziertes Risiko: QT-Intervall-Verlängerung

Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel	<p>In der Studie 17-OBE2109-001 (TQTc-Studie) wurde nach einer Einzeldosis von 700 mg und 200 mg Linzagolix ein positives QTc--Verlängerungssignal beobachtet. Die 700 mg- und 200 mg-Dosen führten 3 Stunden nach der Verabreichung zu einer QTcF-Verlängerung mit einem Mittelwert der kleinsten Quadrate (LSM) von 9,92 ms (90 %-Konfidenzintervall (KI) 8,03-11,81) bzw. 8,34 ms (90 %-KI 6,44-10,23). Post-hoc-Analysen, bei denen die Heteroskedastizität berücksichtigt wurde, ergaben ähnliche Ergebnisse mit oberen Grenzen des 90 %igen zweiseitigen KI von 11,55 bzw. 9,91 msec für 700 mg und 200 mg Linzagolix--Dosen.</p> <p>Mit Ausnahme des oben genannten Ergebnisses gaben die Ergebnisse der in Phase 3 durchgeführten EKG--Messungen keinen Anlass zu Sicherheitsbedenken. Es gab keine QTcF-Verlängerungen > 500 ms in den Phase 2- oder Phase 3-Studien (mit Ausnahme eines japanischen Probanden in der Phase-2-Studie KLH1204 der 29 Tage nach der ersten Linzagolix-Dosis von 50 mg eine QT-Intervall-Verlängerung (QTc 519 ms) aufwies).</p> <p>QT-Intervall-Verlängerung und UEs in der Systemorganklasse: Herzerkrankungen wurden in Übereinstimmung mit der ICH-Leitlinie <i>E14 Klinische Bewertung der QT/QTc-Intervall-Verlängerung und des proarrhythmischen Potenzials für nicht-antiarrhythmische Arzneimittel (EMA 2005)</i> untersucht. Die Raten der folgenden UEs wurden bei den behandelten und den Kontrollpersonen verglichen: Torsade de pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und -flattern, Synkope und Krampfanfälle. Mit Ausnahme eines Synkope-Ereignisses wurden im klinischen Entwicklungsprogramm von Linzagolix bisher keine weiteren PTs berichtet; 1 Probandin in der 100 mg-Gruppe berichtete über 1 Ereignis mit Synkope, das nicht mit einer QTcF-Verlängerung verbunden war (QTcF-Werte \leq 453 ms bei allen Bewertungen).</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder familiärer Vorgeschichte von QT-Intervall-Verlängerung, Hypokaliämie oder Patientinnen, die andere Begleitmedikamenten, die das QT-Intervall verlängern, oder Patientinnen mit koexistierenden Erkrankungen, die zu erhöhten Linzagolix Plasmaspiegeln führen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass Linzagolix das QT-Intervall geringfügig verlängert; Empfehlung zur Vorsicht bei der Verschreibung von Linzagolix bei Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder familiärer Vorgeschichte von QT-Verlängerung, Hypokaliämie und bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern; und Vorsicht bei der Verschreibung von Linzagolix bei Patientinnen mit gleichzeitig bestehenden Erkrankungen, die zu erhöhten Linzagolix-Plasmaspiegeln führen. • Linzagolix ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichteter Follow-up-Fragebogen zur Verlängerung des QT-Intervalls. <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • YSELTYPASS

Tabelle 3-19: Als potenziell bedeutsam identifiziertes Risiko: Embryo-Fetale-Toxizität

Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel	Die Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie von Linzagolix wurde in einer Fruchtbarkeitsstudie an weiblichen Ratten (0,16, 0,8, 4, 20, 100 mg/kg/Tag), einer Studie zur frühen Embryonalentwicklung an Ratten (100, 300, 1000 mg/kg/Tag), Studien zur embryofötalen Entwicklung an Ratten (30, 100, 300 mg/kg/Tag) und Kaninchen (0,3, 3, 30 mg/kg/Tag) sowie prä- und postnatalen Entwicklungsstudien an Ratten (0, 30, 100, 300 mg/kg/Tag) untersucht. Aufgrund seines Wirkmechanismus verhinderte Linzagolix die Empfängnis und verringerte die Einnistung bei Ratten und führte zu einer embryofötalen Sterblichkeit, einem totalen Wurfverlust oder zur Aufhebung der Schwangerschaft in embryofötalen Studien an Ratten und Kaninchen. Es gab keine teratogenen Wirkungen und keine nachteiligen Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung der Nachkommen. In den klinischen Studien zu Linzagolix wurden die Patientinnen regelmäßig auf eine Schwangerschaft untersucht, und jede eingetretene Schwangerschaft wurde auf Anzeichen für behandlungsbedingte Probleme, einschließlich des Schwangerschaftsausgangs und des Zustands der Neugeborenen, überwacht. Da die Exposition schwangerer Frauen gegenüber Linzagolix begrenzt ist, sind die Auswirkungen auf die menschliche Schwangerschaft nicht bekannt.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Ein Hauptrisikofaktor für Frauen im gebärfähigen Alter ist die Nichtverwendung von Verhütungsmitteln im Zusammenhang mit sexueller Aktivität während der Linzagolix-Behandlung. Unregelmäßige Blutungen können während der Behandlung mit Linzagolix auftreten und die Fähigkeit, das Auftreten einer Schwangerschaft rechtzeitig zu erkennen, verringern. Schwangerschaftstests sollten durchgeführt werden, wenn eine Schwangerschaft vermutet wird, und Linzagolix sollte abgesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei Schwangeren in der Fachinformation Abschnitt 4.3 und 4.6 und in der PL in Abschnitt 2. • Warnung, dass Linzagolix den Eisprung nicht durchgängig hemmt und Frauen unter der Behandlung im Falle von ungeschütztem Geschlechtsverkehr dem Risiko einer Schwangerschaft ausgesetzt sein können (Fachinformation Abschnitt 4.6) und dass Frauen im gebärfähigen Alter zu einer wirksamen nicht-hormonellen Empfängnisverhütung geraten werden sollte. • Warnung vor einer Veränderung des Menstruationsblutungsmusters und dadurch Verminderung der Fähigkeit, eine Schwangerschaft zu erkennen, in der Fachinformation Abschnitt 4.4. • Linzagolix ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichteter Follow-up-Fragebogen zur Exposition in der Schwangerschaft/Schwangerschaftsausgang. <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • YSELTYPASS

Tabelle 3-20: Als potenziell bedeutsam identifiziertes Risiko: Lebertoxizität

<p>Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel</p>	<p>Erhöhungen der Leberfunktionstests (LFT) sind möglicherweise ein Klasseneffekt von GnRH-Antagonisten, wie er auch bei der Behandlung mit Elagolix und Relugolix berichtet wurde (Schlaff, 2020; Osuga, 2019, Carr, 2018 und MYFEMBREE® Verschreibungsinformationen). Es wurden jedoch bisher keine Berichte über Fälle, die die Kriterien des Hy's Law erfüllen, bzw. über eine bestätigte Lebertoxizität bei mit Linzagolix behandelten Probandinnen gemeldet. Unterstützende Daten aus nichtklinischen Studien an Hunden und Affen haben gezeigt, dass es bei der Behandlung mit Linzagolix zu einem Anstieg der Leberenzyme im Serum kommen kann. Diese Studien kamen zu dem Schluss, dass Linzagolix nicht zytotoxisch für Hepatozyten ist und dass der Anstieg der Serum-Alanin-Transaminase (ALT) und der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) wahrscheinlich auf die Induktion von ALT und GLDH in der Leber durch die pharmakologischen Wirkungen von Linzagolix zurückzuführen ist. Die Befunde wurden als wenig besorgniserregend eingestuft, da die therapeutischen Indizes bei den jeweiligen NOAELs (<i>no-observed-adverse-effect</i>), des Fehlens histologischer Leberbefunde und der Bestätigung der Reversibilität nach behandlungsfreien Erholungsphasen als wenig bedenklich eingestuft.</p> <p>In den Linzagolix-Mehrfachdosisstudien wurden die Leberenzyme von der Phase 1 bis zu den zulassungsrelevanten Phase-3-Studien genau überwacht. In beiden Phase-3-Studien zu Uterusmyomen wurden die Leberfunktionsparameter regelmäßig untersucht. Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Transaminase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), alkalische Phosphatase (ALP), Gesamtbilirubin und indirektes Bilirubin wurden aus Blutproben ermittelt, die beim Screening, an Tag 1 und in den Wochen 4, 8, 12, 24, 28, 32, 36, 52 sowie bei der Nachuntersuchung in Woche 64 entnommen wurden. Wie bei anderen GnRH-Antagonisten beobachtet, traten Erhöhungen der Leberenzyme auf. Die Rate der Erhöhungen > 3x ULN war gering, und keine der Erhöhungen war mit einem Bilirubinanstieg > 2 ULN und/oder einem INR (<i>International normalized ratio</i>)-Anstieg > 1,5 ULN verbunden; d. h. kein Fall erfüllte die Kriterien für das Hy'sche Gesetz.</p> <p>In der gepoolten Sicherheitsanalyse der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 (N=1037) bis zur 24. Woche meldeten 50 Probandinnen (4,8 %) 72 Ereignisse mit erhöhten Leberfunktionstests. Bei den meisten dieser Ereignisse handelte es sich um Erhöhungen von GGT (28 Probanden; 2,7 %), ALT (22 Probanden; 2,1 %) oder AST (15 Probanden; 1,4 %). Die meisten wurden als mit Linzagolix zusammenhängend betrachtet, und nur sehr wenige führten zu einem dauerhaften Absetzen des Medikaments, aber keines wurde als schwerwiegend eingestuft. Zwischen Woche 24 und Woche 52 wurden in der gepoolten Sicherheitsanalyse der Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 nur selten Erhöhungen der LFTs als UE gemeldet (ALT-Erhöhung bei 0,7 % (5/757), GGT-Erhöhung bei 0,5 % (4/757) und AST-Erhöhung bei 0,4 % (3/757)). Nur wenige LFT-Anomalien wurden in Woche 64 in beiden Studien als UEs gemeldet.</p>
<p>Risikofaktoren und Risikogruppen</p>	<p>Keine Risikofaktoren und Risikogruppen wurden identifiziert.</p>

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Information in der Fachinformation in Abschnitt 4.8 und Packungsbeilage Abschnitt 4 • Warnhinweis in der Fachinformation, Abschnitt 4.4, zur Erhöhung der Leberenzyme und zur Anweisung an die Patientinnen, bei Symptomen oder Anzeichen, die auf eine Leberschädigung hindeuten können, wie z. B. Gelbsucht, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Linzagolix abzubrechen, wenn Gelbsucht auftritt. Akute Anomalien der Lebertests können eine Unterbrechung der Behandlung mit Linzagolix erforderlich machen, bis sich die Lebertests normalisiert haben. • Im Falle von abnormen Leberfunktionsparametern vor der Behandlung, Warnung in Abschnitt 4.4: Bei der Verabreichung von Linzagolix an diese Patientinnen (d. h. Patientinnen mit abnormalen Leberfunktionsparametern) ist Vorsicht geboten und es sollte eine regelmäßige Überwachung durchgeführt werden, in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und Packungsbeilage Abschnitt 2. • Linzagolix ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichteter Follow-up-Fragebogen für Fälle erhöhter Leberenzyme. <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • YSELTYPASS

Tabelle 3-21: Fehlende Information: Abnahme der Knochendichte bei fortgesetzter Behandlung > 12 Monaten für Linzagolix 200 mg mit gleichzeitiger ABT und Linzagolix 100 mg mit und ohne ABT

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Information in der Fachinformation Abschnitt 4.8 und Packungsbeilage Abschnitt 4 • Kontraindikation für Patientinnen mit bekannter Osteoporose in der Fachinformation Abschnitt 4.3 und PL Abschnitt • Empfehlungen in der Fachinformation-Abschnitt 4.4 und Packungsbeilage Abschnitt 2 zur Bewertung der Ausgangs-BMD und zur sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Linzagolix-Behandlung bei Patientinnen mit einer Vorgeschichte mit geringem Trauma oder Fragilitätsfrakturen oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder BMD-Abnahme. • Empfehlung zur Durchführung einer DXA-Untersuchung nach 1 Jahr der Behandlung für alle Frauen und danach jährlich (für Linzagolix 100 mg) oder in einer Häufigkeit, die vom behandelnden Arzt auf der Grundlage des individuellen Risikos der Frau und der vorangegangenen BMD-Bewertung festgelegt wird (für Linzagolix 100 mg mit begleitender ABT und Linzagolix 200 mg mit begleitender ABT), siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation. <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • YSELTYPASS

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben aus dem Abschnitt 3.4 wurden der Produktinformation (Stand: 02.Mai 2023) (1), dem *European Public Assessment Report* (Stand: 01.Juli 2023) (2) und der aktuellen Zusammenfassung des *Risk Management Plans* (Stand: Juli 2022) (3) entnommen. Die Referenzen sind in Abschnitt 3.4.7 gelistet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). *Yselty: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Linzagolix)*. Stand Mai 2023. Abgerufen am 09.07.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselty-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). *Yselty - EPAR - Public Assessment Report*. Stand Juli 2022. Abgerufen am 12.07.2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yselty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). *Yselty: EPAR - Risk management plan summary*. Stand: Juli 2022. Abgerufen am 12.07.2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/yselty-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	DXA-Scan	„Nach einjähriger Behandlung wird für alle Frauen ein DXA-Scan empfohlen, und danach ist eine kontinuierliche Überwachung der BMD erforderlich“ (siehe Abschnitt 4.4, Seite 4) (1)	Nein.
Abkürzungen: BMD: Knochenmineraldichte; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; etc.: et cetera.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die aktuelle Produktinformation von Linzagolix hat den Stand 02.05.2023.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA). *Yselty: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Linzagolix). Stand Mai 2023.* Abgerufen am 09.07.2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselty-epar-product-information_de.pdf.