

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Linzagolix (Yselty<sup>®</sup>)*

Theramex Ireland Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

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

**Tabellenverzeichnis**

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

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |  |
|--|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Theramex Ireland Limited   |
| <b>Anschrift:</b>                              | 3 <sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,<br>Park Lane, Spencer Dock,<br>Dublin 1, D01 YE64<br>Ireland |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |  |
|--|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Theramex Ireland Limited   |
| <b>Anschrift:</b>                              | 3 <sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,<br>Park Lane, Spencer Dock,<br>Dublin 1, D01 YE64<br>Ireland |



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

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

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

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

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

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>  | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> |
|--|--------------------------------------|
| Yselyt <sup>®</sup> wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen. | 14.06.2022                           |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

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

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

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

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

Die empfohlene Dosis von Linzagolix beträgt:

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

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

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

### *Versäumte Dosis*

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

***Besondere Patientengruppen******Leberfunktionsstörung***

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

***Nierenfunktionsstörung***

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

***Kinder und Jugendliche***

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

***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen.

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

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

***Gegenanzeigen***

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

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

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

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

*Knochenmineraldichte*

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

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

Des Weiteren wird bei allen Frauen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr ein DXA-Scan empfohlen, um sicherzustellen, dass kein unerwünschter BMD-Verlust vorliegt. Danach wird eine BMD-Beurteilung bei der zur Behandlung der Endometriose relevanten Dosierung (Linzagolix 200 mg mit gleichzeitiger ABT) in einer Häufigkeit empfohlen, die vom behandelnden Arzt aufgrund des individuellen Risikos der Frau und einer vorherigen BMD-Beurteilung festgelegt wird.

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

*Leberfunktionsstörung*

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Nierenfunktionsstörung*

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

*Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung*

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

*Verhütung*

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

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

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

*Leberenzyme*

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

Frauen mit abnormalen Leberfunktionsparametern ( $\geq 2$ -Faches der oberen Normgrenze, ULN) wurden von den Studien mit Linzagolix ausgeschlossen. Daher sollten bei Frauen mit bekannter abnormaler Leberanamnese Ausgangswerte für Leberfunktionstests ermittelt und weitere

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Bei der Behandlung dieser Patientinnen ist Vorsicht geboten.

*Lipidspiegel*

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

*Gemütsstörungen*

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

*CYP2C8-Substrate*

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

*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf eine ABT*

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

*Lactose*

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

*Natrium*

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

***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen****Arzneimittel, die über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut werden*

Es wurde gezeigt, dass Linzagolix die mittlere Repaglinid-Exposition (ein CYP2C8-sensitives Substrat) bei gesunden Studienteilnehmerinnen um weniger als das 2-Fache erhöht. Aufgrund des Risikos erhöhter Plasmakonzentrationen sollte die gleichzeitige Anwendung von Linzagolix und Arzneimitteln, die hauptsächlich über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, zum Beispiel Paclitaxel, Sorafenib und Repaglinid, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Verschreibenden Ärzten wird empfohlen, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit anderen CYP2C8-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit Linzagolix zu überwachen.

***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit******Frauen im gebärfähigen Alter***

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

***Schwangerschaft***

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

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

***Stillzeit***

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

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

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

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

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

***Überdosierung***

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Bei Einnahme einer begleitenden ABT, kann eine Überdosierung von Östrogen und Gestagen hormonbezogene Symptome verursachen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Übelkeit, Erbrechen, Druckempfindlichkeit der Brust, Abdominalschmerzen, Schläfrigkeit, Ermüdung und Entzugsblutungen.

***Inkompatibilitäten***

Nicht zutreffend.

***Dauer der Haltbarkeit***

3 Jahre.

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

***Art und Inhalt des Behältnisses***

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Filmtabletten pro Blisterpackung. Packungsgröße mit 28 Filmtabletten (zwei Blisterpackungen mit je 14 Filmtabletten) oder 84 Filmtabletten (sechs Blisterpackungen mit je 14 Filmtabletten) pro Faltschachtel.

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung***

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