

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Linzagolix (Yselty<sup>®</sup>)*

Theramex Ireland Limited

## **Modul 3 B**

*Symptomatische Behandlung der Endometriose*

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

Stand: 14.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
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.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	57
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	1
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	2

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: rASRM Score und rASRM-Stadium der Endometriose .....	20
Tabelle 3-2: ENZIAN-Klassifikation zur Einteilung der tief-infiltrierenden Endometriose ...	21
Tabelle 3-3: Endometriose-assoziierte Symptome (Auswahl).....	24
Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz von Endometriose in Deutschland.....	46
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-6: Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV .....	54
Tabelle 3-7: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	56
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	76
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	77
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin) .....	78
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin).....	80
Tabelle 3-16: Zusammenfassende Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen .....	94
Tabelle 3-17: Wichtiges identifiziertes Risiko: Abnahme der Knochenmineraldichte.....	94
Tabelle 3-18: Wichtiges potenzielles Risiko: Adenokarzinom des Endometriums und der Brustdrüse.....	96
Tabelle 3-19: Wichtiges potenzielles Risiko: QT-Intervall-Verlängerung .....	97
Tabelle 3-20: Wichtiges potenzielles Risiko: Embryo-Fetale-Toxizität.....	98
Tabelle 3-21: Wichtiges potenzielles Risiko: Lebertoxizität .....	99
Tabelle 3-22: Fehlende Information: Abnahme der Knochenmineraldichte bei fortgesetzter Behandlung > 12 Monaten für Linzagolix 200 mg mit gleichzeitiger ABT.....	100
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	1

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 3-1: Algorithmus der Diagnostik und Behandlung der Endometriose (eigene Darstellung, abgeleitet aus Leitlinien-Empfehlungen (3, 34) .....	23
---	----

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
µg	Mikrogramm
ABT	Add-back-Therapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASRM	Amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin ( <i>American Society for Reproductive Medicine</i> )
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMD	Knochenmineraldichte ( <i>Bone Mineral Density</i> )
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	beziehungsweise
d. h.	das heißt
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
dl	Deziliter
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie ( <i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i> )
e. V.	Eingetragener Verein
E2	Estradiol
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER	Östrogenrezeptoren ( <i>Estrogen Receptor</i> )
ER $\alpha$	Östrogenrezeptoren alpha ( <i>Estrogen receptor alpha</i> )
ER $\beta$	Östrogenrezeptoren beta ( <i>Estrogen receptor beta</i> )
et al.	et alia
EU	Europäische Union
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon ( <i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i> )
HAP	Herstellerabgabepreis
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
LASH	laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie
LAVH	laparoskopisch assistierte Hysterektomie
LH	Luteinisierendes Hormon (Lutropin)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ( <i>Marketing Authorization Holder</i> )
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ml/min	Milliliter pro Minute
mmol	Millimol
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure ( <i>messenger Ribonucleic Acid</i> )
MRT	Magnetresonanztomographie
NETA	Norethisteronacetat
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PZN	Pharmazentralnummer
rASRM	<i>revised American Society of Reproductive Medicine</i>
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risiko-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
TIAR	<i>Tissue-Injury-and-Repair</i>
TLH	totale laparoskopische Hysterektomie
u. a.	unter anderem

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
USg-HIFU	Ultraschallgesteuerte hochintensive fokussierte Ultraschalltherapie
vgl.	vergleiche
VTE	venöse Thromboembolie
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 (Yselyt<sup>®</sup>) ist ein oral einnehmbarer Rezeptorantagonist des *Gonadotropin-Releasing-Hormone* (Gonadoliberin, GnRH) und wird gemäß Produktinformation „zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde“ eingesetzt (1). Die Indikationserweiterung für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde für Linzagolix am 22. November 2024 in Europa aufgrund der hohen Wirksamkeit und sehr guten Verträglichkeit zugelassen (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 25. September 2024 gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung: 2024-B-183) (2) wie folgt bestimmt:

*„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von*

- *Dienogest*
- *GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)*
- *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
- *Operativen Maßnahmen“*

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

Die *Theramex Ireland Limited* (nachfolgend *Theramex*) stimmt grundsätzlich mit der Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie als geeignete zVT, bestehend aus einer symptomorientierten Behandlung einschließlich operativer 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 Dienogest und der GnRH-Rezeptorantagonisten (obig als GnRH-Analoga bezeichnet) im Versorgungsalltag betroffener Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix wird als gering angesehen. 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 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) unter Berücksichtigung der Kriterien 1 bis 4 (2) wie folgt bestimmt:

*„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von:*

- *Dienogest*
- *GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)*
- *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
- *Operativen Maßnahmen“*

Der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs ist zudem zu entnehmen, dass es sich bei den hier in Betracht kommenden operativen Maßnahmen um die vollständige oder teilweise Resektion/Exzision der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Endometrioseläsionen, eine Hysterektomie oder eine Zystektomie der Endometriome handelt (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 der 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 medikamentösen Therapien als auch operativen Maßnahmen, mit dem G-BA grundsätzlich überein (2). Allerdings wird von Theramex die Bedeutung von Dienogest und der GnRH-Rezeptoragonisten für die Versorgung von Patientinnen mit vorausgegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung ihrer

Endometriose als äußerst gering und nur in Einzelfällen anwendbar eingeschätzt, wie nachfolgend erläutert wird.

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 (3, 4). Auch der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung: 2024-B-183) sowie der angefügten Stellungnahme beteiligter Fachgesellschaften zu Fragen der Vergleichstherapie ist zu entnehmen, dass Gestagene vorrangig zum Einsatz in erster medikamentöser Therapielinie der Endometriose empfohlen werden (2).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet – nach vorausgegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung der Endometriose – stehen jedoch 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 (4). Da davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mit Dienogest behandelt wurde und diese Behandlung aus einem der oben genannten Gründe abbrechen musste, kommt Dienogest nur noch für einen sehr kleinen Teil der Patientinnen in vorliegendem Anwendungsgebiet in Betracht. Der Einsatz von Dienogest für die Versorgung bereits vortherapierter Endometriose-Patientinnen wird somit als von untergeordneter Relevanz betrachtet (3-5).

Die **GnRH-Rezeptoragonisten** Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen, laparoskopisch gesicherten Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf (6-10). Der Einsatz aller GnRH-Rezeptoragonisten ist aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils, insbesondere aufgrund der klimakterischen Beschwerden und einer Verringerung der Knochenmineraldichte, in der Anwendung bei vorliegender Endometriose unterschiedlich beschränkt. Die maximale Anwendungsdauer der GnRH-Rezeptoragonisten ohne ABT variiert dabei zwischen sechs und neun Monaten. In Kombination mit einer ABT kann die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten ebenfalls variierend bis zu maximal 12 Monate betragen (4, 6-10). Der wiederholte Einsatz von GnRH-Rezeptoragonisten sollte zudem nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch Medizinisches Fachpersonal in Betracht gezogen werden und stellt somit eine Ausnahmesituation dar (4, 6-10).

Auch die S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG zur Diagnostik und Therapie der Endometriose merkt an: „Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die eine Langzeittherapie bzw. ein Langzeitkonzept erforderlich macht“ (4). GnRH-Rezeptoragonisten stellen keine Langzeittherapie der chronisch verlaufenden und dauerhaft behandlungsbedürftigen Endometriose dar und ermöglichen daher auch keine langfristige Symptomkontrolle (4, 6-10). Der Einsatz von GnRH-Rezeptoragonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich

auf einen kurzfristigen, überbrückenden Einsatz im Sinne einer additiv zu weiteren Therapieoptionen eingesetzten Behandlung, wie z. B. vor oder nach Durchführung einer operativen Behandlung. Historisch gesehen haben GnRH-Rezeptoragonisten dabei insbesondere vor dem Hintergrund mangelnder alternativer medikamentöser Optionen neben Dienogest einen geringen Stellenwert in den Leitlinienempfehlungen und der Behandlung der Endometriose eingenommen (11, 12). Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren von Relugolix/Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997) durch klinische Experten und Expertinnen bestätigt. Behandelnde sind durch die limitierte maximale Anwendungsdauer der GnRH-Rezeptoragonisten nicht in der Lage, ein zufriedenstellendes langfristiges Therapiekonzept aufzustellen (13). 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 (14).

Neben der beschriebenen variierenden Maximalanwendungsdauer und Möglichkeit der Kombination mit einer ABT unterscheiden sich die GnRH-Rezeptoragonisten zudem in ihrer Art der Applikation, was insgesamt bedeutsame Auswirkungen auf das mögliche anzuwendende Therapieregime hat und somit im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung von Relevanz ist. Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin können abweichend intramuskulär oder subkutan alle 28 Tage bzw. 3 Monate verabreicht werden. Nafarelin sowie Buserelin werden dagegen mehrfach täglich intranasal verabreicht (6-10). Vor dem Hintergrund der beschriebenen möglichen Nebenwirkungen, insbesondere auch einer initialen Verschlechterung der Symptomatik (sogenannter *flare-up*) zu Beginn der Therapie durch eine zunächst stimulierende und erst sekundär, über Rückkopplungseffekte einsetzende inhibitorische Wirkung der GnRH-Rezeptoragonisten (s. auch Modul 2 zum zugrundeliegenden Wirkmechanismus), kann die Wahl der Applikationsform im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung von Relevanz sein, um bei Auftreten von Nebenwirkungen ein schnelleres Absetzen des Arzneimittels zu ermöglichen als es im Rahmen einer bspw. 3-Monats-Depot-Formulierung möglich wäre.

Die Auswahl des patientenindividuell am besten geeigneten GnRH-Rezeptoragonisten innerhalb der als patientenindividuellen Therapie bestimmten zVT erfolgt somit unter Berücksichtigung therapierelevanter Unterschiede, wie der maximalen Behandlungsdauer, Möglichkeit der Kombination mit einer ABT und Art der Anwendung (2, 6-10, 15). Die verfügbaren GnRH-Rezeptoragonisten stellen folglich innerhalb der individuellen Therapieabwägung keine untereinander gleichwertigen Therapieoptionen dar.

Zusammenfassend stellen die GnRH-Rezeptoragonisten eine nur stark eingeschränkt nutzbare Therapieoption der chronisch verlaufenden und dauerhaft behandlungsbedürftigen Endometriose dar, welche keine langfristige Symptomkontrolle ermöglicht, sodass sie lediglich in individuellen Einzelfällen, bei denen keine andere Behandlungsoption einen langfristigen Therapieerfolg verspricht, zum Einsatz kommen.

Seit dem 30. Oktober 2023 steht **Relugolix/E2/NETA** als festes Kombinationspräparat eines GnRH-Rezeptorantagonisten und der oralen ABT E2/NETA als langfristig einsetzbare medikamentöse Therapieoption zur Verfügung (1, 11, 12). Den Ausführungen des G-BA sowie den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in der Niederschrift des stattgehabten Beratungsgespräches (Beratungsanforderung: 2024-B-183) ist zu entnehmen, dass Relugolix/E2/NETA bereits einen relevanten Stellenwert in der medikamentösen Behandlung der Endometriose hat und somit Bestandteil der zVT ist (2). Wie bereits ausgeführt, ist davon auszugehen, dass durch die Verfügbarkeit dieser langfristig einsetzbaren medikamentöse Therapieoption die untergeordnete Bedeutung von GnRH-Rezeptoragonisten in der Versorgung von Patientinnen mit Endometriose noch weiter abnehmen wird.

Gleichzeitig weist auch Relugolix/E2/NETA insbesondere durch die feste Kombination mit einer oralen ABT bedeutsame Einschränkungen auf, die im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind (vgl. Kapitel 3.2.2). So stellt der Einsatz von Relugolix/E2/NETA bei Patientinnen mit Risikofaktoren gegenüber einer oralen ABT keine patientenindividuell 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 Östrogenmangelerscheinungen ermöglicht.

Weitere medikamentöse Therapieoptionen, wie das Gestagen **Chlormadinonacetat** (CMA), welches entsprechend seiner Zulassung zur zyklischen Behandlung einer Dysmenorrhö eingesetzt werden kann, kommt in Übereinstimmung mit dem G-BA vor dem Hintergrund der fehlenden Möglichkeit eines Einsatzes als kontinuierliche hormonelle Behandlung der Endometriose mit dem Therapieziel einer therapeutischen Amenorrhö nicht in Frage und ist somit nicht der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnen (2).

Auch **Analgetika** zur supportiven Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen stellen keine adäquaten Vergleichstherapien für die vorliegende Bewertung von Linzagolix dar und sind somit nicht Teil der zVT. Patientinnen, für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, kommen in der Regel nicht gleichermaßen für eine zielgerichtete, medikamentöse Therapie in Frage (2).

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. Der bedeutende Stellenwert der operativen Eingriffe aufgrund der eingeschränkten Therapiealternativen entspricht auch den Darlegungen der Fachgesellschaften und klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von Relugolix/E2/NETA (16, 17). Zu den operativen Maßnahmen in der Niederschrift des G-BA-Beratungsgespräches unter Berücksichtigung der Kriterien 1 bis 4 werden invasive, operative Eingriffe wie die vollständige oder teilweise Resektion/Exzision der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Endometrioseläsionen, eine Hysterektomie oder eine Zystektomie der Endometriome aufgeführt. Grundsätzlich steht darüber hinaus als weitere nicht-medikamentöse

Behandlungsmethode die Ultraschallgesteuerte hochintensive fokussierte Ultraschalltherapie (USg-HIFU) zur Verfügung. Aufgrund des fehlenden Potenzials wird diese Option durch den G-BA nicht als Bestandteil der zVT berücksichtigt (2, 18). Theramex stimmt mit der vom G-BA getroffenen Auswahl der im Anwendungsgebiet gängigen und im Rahmen der zVT zu berücksichtigenden operativen Maßnahmen überein.

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.

### **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 stattgefundenen G-BA-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2024-B-183) nach § 8 AM-NutzenV vom 25. September 2024 entnommen (1-3, 6-10).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 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® EPAR-Produktinformation*, Stand: November 2024. Abgerufen am 29.11.2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-183*. 2024.
3. Aristo Pharma GmbH. *Fachinformation Dienogest*, Stand: April 2022. Abgerufen am 9.10.2024. <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/dienogestaristo2mgtableten.pdf>.
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose*. Stand: August 2020. Abgerufen am 20.09.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-045>.
5. AOK Bundesverband. *Immer weniger junge Frauen verhüten mit der klassischen Pille*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.aok.de/pp/bv/pm/2021-weniger-verhuetung-mit-pille/>.
6. AstraZeneca. *Fachinformation Zoladex®-GYN*, Stand: März 2024. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.fachinfo.de/pdf/005638>.
7. FERRING Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Metrelef*, Stand: Juni 2015. Abgerufen am 10.10.2024. [https://ivf-saar.de/media/download/medikamente/metrelef\\_fi\\_neu.pdf](https://ivf-saar.de/media/download/medikamente/metrelef_fi_neu.pdf).
8. FERRING Arzneimittel GmbH. *Fachinformation DECAPEPTYL Gyn*, Stand: März 2015. Abgerufen am 10.10.2024. <https://www.fachinfo.de/pdf/007589>.
9. Pfizer Pharma GmbH. *Fachinformation Synarelle*, Stand: November 2023. Abgerufen am November 2023. <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-4287.pdf>.
10. Takeda GmbH. *Fachinformation Enantone® -Gyn*, Stand: Juli 2022. Abgerufen am 17.10.2024. <https://www.takeda-produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-enantone-gyn-monats-depot-375-mg-retardmikrokapseln-und-suspensionsmittel.pdf>.
11. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo® EPAR-Produktinformation*, Stand: 23.02.2024. Abgerufen am 20.09.2024. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf).
12. Gedeon Richter Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Gedeon Richter Pharma GmbH, AR101, Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®), Modul 2, Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997*. Abgerufen am 10.10.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7215/2023\\_11\\_23\\_Modul2\\_Relugolix.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7215/2023_11_23_Modul2_Relugolix.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (D-997)*. 8. April 2024. Abgerufen am 9.10.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1019/2024-04-08\\_Wortprotokoll\\_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat\\_D-997.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1019/2024-04-08_Wortprotokoll_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat_D-997.pdf).
14. Römer T. *Relugolix-Kombinationstherapie: eine innovative Option in der medikamentösen Endometriosebehandlung - Studiendaten und Experten-Konsensus*. Frauenarzt. 2024.

15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie Leitlinie (Langversion)*. Stand: 11.04.2018. Abgerufen am 25.09.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-024>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)*. Abgerufen am 04.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6612/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_Estradiol\\_Norethisteronacetat\\_D-997\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6612/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_BAnz.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschluss (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/E2/NETA (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)*. Abgerufen am 19.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_Estradiol\\_Norethisteronacetat\\_D-997\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_TrG.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus, Stand 16.03.2017*. Abgerufen am 10.10.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2883/2017-03-16\\_137h\\_BVh-16-002\\_USgHIFU-Endometriose-Uterus\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2883/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-Endometriose-Uterus_BAnz.pdf).

## 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.*

#### **Endometriose**

Die Endometriose ist eine hormonabhängige, chronisch-inflammatorische und systemische, heterogene Erkrankung, die vornehmlich Frauen im reproduktionsfähigen Alter betrifft (vgl. Abschnitt 3.2.3) (1, 2). Sie zählt zu den häufigsten gynäkologischen Erkrankungen und ist durch das Vorhandensein von Endometrium-ähnlichem Gewebe, d. h. Gebärmutter-schleimhaut-ähnlichem Gewebe, außerhalb der Gebärmutterhöhle gekennzeichnet (1, 3). In der Regel sind Endometriose-bedingte Symptome aufgrund des hormonellen Einflusses zunächst zyklusabhängig und erweitern sich durch den chronischen Erkrankungsverlauf zunehmend um weitere zyklusunabhängige Symptome mit chronischem Charakter (3). Dabei bestehen verschiedene Symptomaten, wie Endometriose-bedingte Schmerzen, Blutungsanomalien, Einschränkungen der Fertilität sowie weitere Symptome, die in direktem Zusammenhang mit Endometriose stehen. Der Anteil der an Endometriose erkrankten Frauen in Deutschland wird mit einer Spanne von 0,66 % – 1,68 % angegeben (2, 4, 5). Auf europäischer Ebene finden sich Prävalenzspannen von 1,24 % – 1,82 % (6-9). In internationalen Studien werden teils noch deutlich höhere Prävalenzen festgemacht, insgesamt unterliegen die unterschiedlichen Erhebungen jedoch zahlreichen verzerrenden Faktoren, die eine exakte Eingrenzung erschweren (vgl. Abschnitt 3.2.3).

#### ***Pathophysiologie der Endometriose***

Endometriotische Läsionen (Endometrioseherde) stellen hormonabhängiges- und hormonresponsives, gutartiges Gewebe dar, welches der Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium) in Struktur und Funktion ähnlich ist. Die Endometrioseherde sind häufig peritoneal lokalisiert oder treten als Endometriosezysten (Endometriome) des Ovars auf (1, 3, 10). Beim Vorliegen einer tief infiltrierenden Endometriose wachsen Endometrioseherde tief in Gewebe oder Organe ein und können sich beispielsweise an Harnblase, Darm, Vagina, dem Uterus (Adenomyosis uteri) sowie weiteren im Bauch- und Beckenraum befindlichen Lokalisationen ansiedeln (1, 3). Endometrioseherde reagieren wie auch gesundes Endometrium auf die hormonelle Aktivität des weiblichen Menstruationszyklus und weisen somit menstrualzyklische Eigenschaften auf, die das Krankheitsbild mitbestimmen (vgl. Modul 2 zur Beschreibung der Physiologie und hormonellen Regulation des weiblichen Menstruationszyklus) (3). Als ein zentraler Faktor für das Entstehen, die Stimulation und das Wachstum von

Endometrioseherden gilt das Hormon Östrogen, dessen Freisetzung über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse maßgeblich über GnRH reguliert wird (vgl. Modul 2) (11, 12). Die Endometrioseherde wachsen und bluten zyklisch, wodurch es zu systemischen Verklebungen, Verwachsungen und Entzündungen kommt. Durch das Wachstum der Endometrioseherde kann es zudem zu einer Destruktion angrenzender Organe kommen und im weiteren Verlauf bspw. eine Darm-, Blasen- oder Ureterinfiltration auftreten (3, 13). Das Beschwerdebild der Endometriose ist in Abhängigkeit der Lokalisation und des Ausmaßes der Endometriose patientenindividuell sehr unterschiedlich: Pathognomonisch für die komplexe Erkrankung sind zyklische, aber auch azyklische Schmerzen, schwere Dysmenorrhoe, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) sowie Infertilität, Dyschezie und Dysurie (3). Die durch die Endometriose verursachten Symptome führen zu beträchtlichen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich alltäglicher Aktivitäten und sozialer Beziehungen der Patientinnen (14, 15). Eine detailliertere Beschreibung der mit einer Endometriose assoziierten Symptomatik erfolgt weiter unten.

Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer Entstehung der Endometriose führen, sind bis heute nicht vollständig verstanden. In der Literatur bestehen verschiedene Ansätze, welche die Pathogenese der Endometriose beschreiben. Nach der Transplantationstheorie (Sampson-Hypothese) gelangen Menstruationsrückstände, funktionstüchtige endometriale Zellen, Wachstumsfaktoren und Zytokine während der normalen Menstruation retrograd durch die Eileiter in die Bauch- und Beckenhöhle. Dort infiltrieren sie das umliegende Gewebe und beginnen zu proliferieren, was zu einer Ansiedlung und Vermehrung dieser Zellen führt (16). Ein neuerer Ansatz wie das *Tissue-Injury-and-Repair* (TIAR)-Konzept, geht davon aus, dass Mikrotraumen des basalen Endometriums zur Ablösung endometrialer Zellen führen, die dann in andere Gewebestrukturen migrieren und sich dort ansiedeln (17), wobei auch der Einfluss des Blut- und Lymphsystems als Transportmechanismus funktionsfähiger Endometriumzellen in andere Gewebestrukturen diskutiert wird (16). Ergänzend zu den bestehenden Theorien wird angenommen, dass weitere Faktoren an der Entstehung einer Endometriose beteiligt sein können, wie z. B. eine Störung des Immunsystems oder (epi-)genetische Faktoren (18). Ein Endometriose-begünstigender Einfluss des Lebensstils betreffender Faktoren, wie übermäßigem Alkohol- oder Koffeinkonsum sowie Rauchen, konnte bislang hingegen nicht festgestellt werden (19).

Auch wenn die zugrundeliegenden Ursachen und Mechanismen für die Entstehung einer Endometriose und das damit in Zusammenhang stehende Beschwerdebild bislang noch nicht vollumfänglich verstanden sind, gilt der Einfluss hormoneller Prozesse als gesichert. Insbesondere Östrogen hat dabei bedeutenden Einfluss auf das Wachstum und die Aufrechterhaltung der Endometrioseherde, auf das Entzündungsgeschehen und auf die Endometriose-assoziierte Symptomatik, wie z. B. die Schmerzbelastung durch die Erkrankung (1, 3, 11). Eine hohe Östrogenproduktion ist ein durchgängig beobachtetes endokrines Merkmal der Endometriose. Auch die mRNA- und Proteinkonzentrationen von Östrogenrezeptoren (ER) unterscheiden sich zwischen einem normalen, gesunden Endometrium und ektopen/eutopischen Endometriumläsionen, was in anormalen Verteilungsmustern verschiedener Östrogenrezeptor-Typen in endometriotischen Stromazellen resultiert: Endometriotische Stromazellen exprimieren höhere

Konzentrationen des Östrogenrezeptors ER $\beta$  und deutlich niedrigere Konzentrationen des Östrogenrezeptors ER $\alpha$  im Vergleich zu gesunden, endometrialen Stromazellen (11). Es wird davon ausgegangen, dass das Zusammenspiel der abnormen Östrogen-Rezeptorverteilung des endometriotischen Gewebes und der hohen Östrogenproduktion, die Proliferation von Endometriumzellen und die Gewebe-infiltrierende Aktivität der Endometrioseherde fördern, um ektopische Läsionen auszubilden (11).

Aufgrund des bedeutenden hormonellen Einflusses von Östrogen, stellt eine kausal wirkende medikamentöse Therapie für betroffene Frauen im gebärfähigen Alter, die zielgerichtet Östrogen als einen wesentlichen hormonellen Treiber in der Pathophysiologie der Endometriose adressiert, eine besonders vielversprechende, effektive sowie langfristige Behandlungsmöglichkeit der Endometriose dar. Die therapeutische Bedeutung der Suppression von Östrogen über die Inhibition des GnRH-Rezeptors wird nachfolgend näher beschrieben (vgl. Kapitel 3.2.2), während der zugrundeliegende Wirkmechanismus des GnRH-Rezeptorantagonisten Linzagolix in Modul 2 beschrieben wird.

### ***Risikofaktoren für die Entstehung einer Endometriose***

Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen und tritt vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auf (2). Da bei der Entstehung einer Endometriose ein bedeutender hormoneller Einfluss durch Östrogen besteht, zählen beim Übergang von der Kindheit zur Adoleszenz eine frühe Menarche, kurze Menstruationszyklen und ein erhöhter Blutungsfluss sowie eine Nulliparität bzw. späte erste Schwangerschaft zu den Risikofaktoren einer Endometriose. Des Weiteren werden auch genetische Veranlagungen, ein geringes Geburtsgewicht und ein niedriger *Body Mass Index* (BMI) als mögliche Risikofaktoren betrachtet (20-22). Jedoch unterliegt eine Beurteilung dahingehend, ob die benannten Faktoren Risikofaktoren für die Entstehung der Endometriose darstellen oder eher Konsequenzen einer (noch nicht aufgedeckten) Endometriose sind, aufgrund des limitierten Verständnisses der Endometriose-Erkrankung, Unsicherheiten (20).

### ***Klassifikationen der Endometriose***

Eine einheitliche Klassifikation der Endometriose ist nicht möglich, da die lokale Verteilung und Ausdehnung der Endometrioseherde patientenindividuell stark variieren kann. Vereinfacht wird die Endometriose in die peritoneale, ovarielle sowie die tief infiltrierende Endometriose eingeteilt (3). Auf Grundlage der Lokalisation der Endometrioseherde wird jedoch häufig eine Unterteilung der Endometriose in folgende drei Typen vorgenommen (23):

- Endometriosis genitalis externa
- Endometriosis genitalis interna
- Endometriosis extragenitalis

Die *Endometriosis genitalis externa* ist die häufigste Form der Endometriose. Hier finden sich Endometrioseherde im kleinen Becken außerhalb der Gebärmutter. Insbesondere das Bauchfell, die Eileiter (Tuben) und die Eierstöcke (Ovarien) sind bei dieser Ausprägung häufig betroffen (23).

Bei der *Endometriosis genitalis interna* treten die Endometrioseherde innerhalb der glatten Gebärmuttermuskulatur (Myometrium) sowie innerhalb der Eileiter auf. Häufig wird für diese Form der Endometriose auch der Terminus *Adenomyosis uteri* verwendet (23).

Unter die *Endometriosis extragenitalis* werden Endometrioseherde gezählt, die außerhalb des kleinen Beckens vorkommen. Häufig finden sich die Läsionen in Bauchnabel, Lunge, Zwerchfell, Darm, Harnblase und in sehr seltenen Fällen im Gehirn (23).

Zur Beurteilung des Ausbreitungsgrades der Endometriose zählt der *revised ASRM-Score* (rASRM) der amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) zu den am häufigsten verwendeten Klassifikationsinstrumenten der Endometriose (siehe Tabelle 3-1). Dabei werden die Größe der Endometrioseherde in den Ovarien, dem Peritoneum und den Tuben sowie das Ausmaß der Verwachsungen durch verschiedene Punktzahlen beschrieben und zu einem Gesamtscore addiert (24). Der rASRM-Score unterteilt die Ausbreitung der Endometriose in folgende Stadien:

Tabelle 3-1: rASRM Score und rASRM-Stadium der Endometriose

rASRM-Stadium	rASRM-Score	Beschreibung
Stadium I	1-5	Minimale Endometriose
Stadium II	6-15	Geringe Endometriose
Stadium III	16-40	Mäßige Endometriose
Stadium IV	Mehr als 40	Schwere Endometriose
Abkürzungen: rASRM: <i>revised American Society of Reproductive Medicine</i> Quelle: (24)		

Da der rASRM-Score keine Informationen darüber enthält, in welchem Ausmaß bei einer Endometriose auch tiefe Verwachsungen vorliegen, ist diese Klassifikation zur Beurteilung einer tief infiltrierenden Endometriose nicht geeignet (25). Zur Einteilung der tief infiltrierenden Endometriose wird in Deutschland zusätzlich die ENZIAN-Klassifikation als unterstützende Beschreibung herangezogen (siehe Tabelle 3-2). Da die ENZIAN-Klassifikation jedoch keine Peritoneal- oder Eierstockerkrankungen und zudem keine Endometriose-Adhäsionen umfasst, wurde die überarbeitete #ENZIAN-Klassifikation eingeführt, die eine vollständige Beschreibung einschließlich Lokalisation, Größe und Tiefe der Endometrioseherde, Adhäsionen und beteiligter angrenzender Organe umfasst (26). Die #ENZIAN-Klassifikation unterteilt die Endometriose dabei in folgende Kompartimente und Grade der Ausbreitung (3, 26):

Tabelle 3-2: ENZIAN-Klassifikation zur Einteilung der tief-infiltrierenden Endometriose

Ausdehnung	Kompartiment A Septum rectovaginale (zwischen Vagina und Enddarm)	Kompartiment B Seitliche Beckenwände und seitliche Uterusbänder	Kompartiment C Rectum/ Enddarm
Grad 1: < 1 cm	A1	B1	C1
Grad 2: 1-3 cm	A2	B2	C2
Grad 3: > 3 cm	A3	B3	C3
Weitere Lokalisationen:			
Uterus	FA (Adenomyosis uteri)		
Harnblase	FB (mit Infiltration der Blase)		
Ureter	FU (Ureterbeteiligung)		
Darm	FI (Dünndarm, Dickdarm außer Mastdarm, Blinddarm)		
Andere	FO (alle weiteren Lokalisationen, z. B. Lunge, Diaphragma, Gehirn)		
Quelle: (3, 26)			

An dieser Stelle ist anzumerken, dass der rASRM-Score sowie die #ENZIAN-Klassifikation eine genauere Beschreibung und Einteilung der verschiedenen Endometrioseformen ermöglichen. Jedoch lassen diese Klassifikationen keine direkten Rückschlüsse auf klinische Parameter wie Schmerzsymptomatik oder Infertilität in Zusammenhang mit einer Endometriose zu und können daher auch nicht unmittelbar in eine Therapieempfehlung übersetzt werden (27, 28). So zeigen Studien, dass die Intensität der Endometriose-bedingten Schmerzen nicht in eindeutiger Korrelation mit dem Grad der Ausbreitung der Endometriose steht (27, 29, 30). Betroffene Patientinnen mit einer morphologisch stark ausgeprägten Endometriose (größere Anzahl an Läsionen, Endometriomen oder beides mit ausgedehnten Verwachsungen) können teilweise milde Symptome haben, während Frauen mit einer gering ausgeprägten Erkrankung (geringe Anzahl an Läsionen und Adhäsionen) eine starke Symptomatik aufweisen können (20).

## Diagnose der Endometriose

### *Die Diagnosestellung erfolgt mit einer erheblichen Verzögerung.*

Die Diagnose der Endometriose geht oftmals mit einer deutlichen Verzögerung einher. Laut einer Querschnittsstudie in Deutschland und Österreich aus dem Jahr 2012 vergehen in Deutschland im Mittel etwa zehn Jahre zwischen dem Auftreten erster Symptome und der definitiven Diagnosestellung einer Endometriose (31). Als Ursachen für eine Diagnoseverzögerung kommen mehrere Faktoren in Betracht: Ein möglicher Grund wird darin gesehen, dass eine vorliegende Endometriose aufgrund eines Erkrankungsbildes, welches ähnliche Symptomatiken zu einem breiten Spektrum anderer Erkrankungen aufweist, nicht immer unmittelbar in Betracht gezogen wird, woraus Fehldiagnosen resultieren können (1). So erhalten 74 % der betroffenen Frauen mindestens eine Fehldiagnose, bis eine gesicherte Endo-

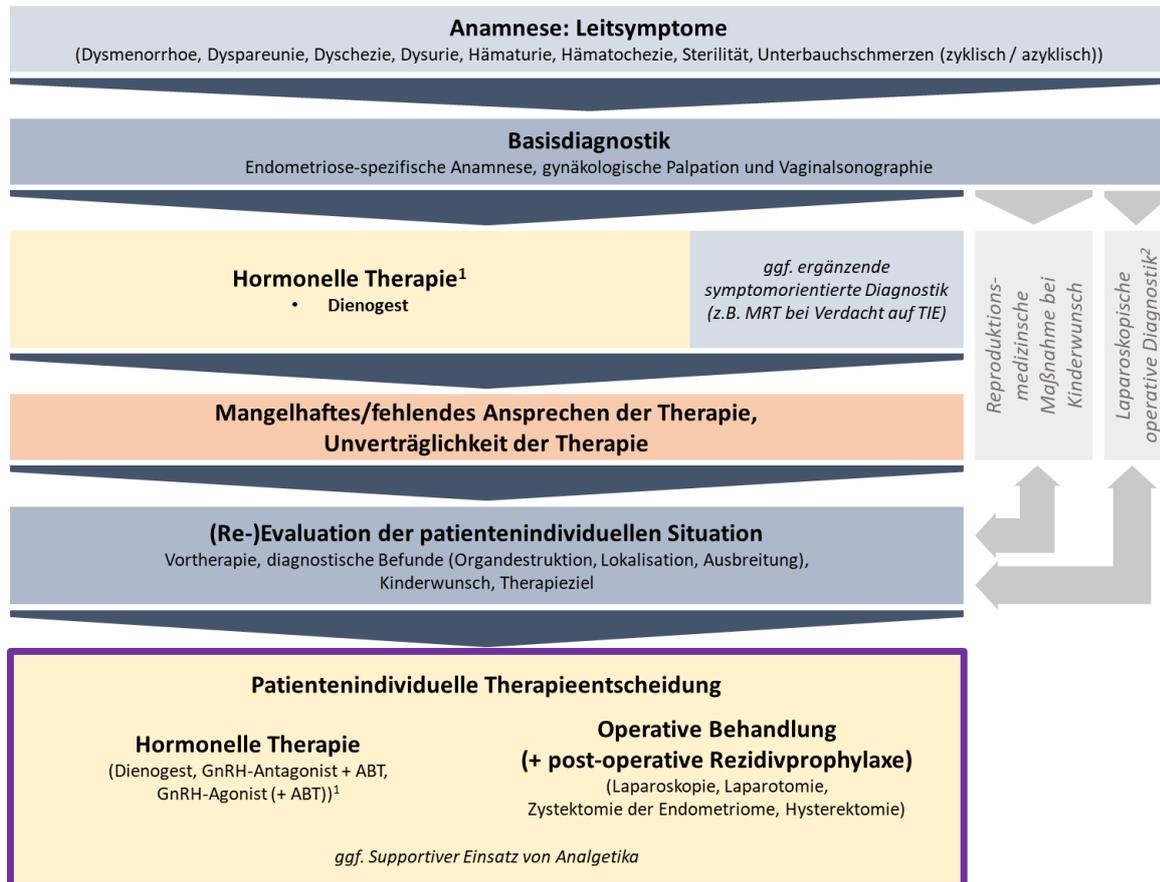
metriose-Diagnose vorliegt (31). Des Weiteren besteht möglicherweise ein geringes Bewusstsein über die Erkrankung seitens der Betroffenen und symptomatische Beschwerden wie starke Menstruationsschmerzen werden seitens des medizinischen Personals, aber auch von den Betroffenen, bagatellisiert oder als reguläre Menstruationsschmerzen eingeordnet (29). Zudem suchen viele symptomatische Patientinnen aufgrund einer vielfältigen, variierenden Symptomatik zunächst andere medizinische Fachgebiete auf, wie bspw. die Allgemeinmedizin, die Gastroenterologie oder die innere Medizin (3, 13). Ein gesteigertes Bewusstsein für Endometriose und ihre Symptome sowie eine gezieltere Diagnostik könnte somit zu einer verbesserten Diagnosestellung führen (32). Damit eine frühzeitige Diagnosestellung erfolgen kann, sollte eine umfassende, symptomorientierte Anamnese und Diagnostik erfolgen, um den Betroffenen eine zielgerichtete Behandlung gegen die Endometriose zu ermöglichen (33).

### ***Algorithmus zur Diagnosestellung der Endometriose***

Aufgrund der patientenindividuell variierenden Symptomatiken ist eine umfassende und strukturierte Anamnese sowie Diagnostik erforderlich, die vor allem die spezifischen Symptome, wie bspw. Dysmenorrhoe, Dyspareunie oder Sterilität, aber auch unspezifische Symptome wie Unterbauchschmerzen berücksichtigt (33). In einem ersten Schritt erfolgt im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung eine rektale Tastuntersuchung (Palpation) des hinteren Scheidengewölbes, um eine vaginale Endometriose nachzuweisen bzw. auszuschließen (3, 34). Die vaginale Palpation ermöglicht die Beurteilung von Mobilität, Lage und Struktur des Uterus, der Ovarien und Tuben, der Band- und Bindegewebsstrukturen im kleinen Becken, sowie des Septum rectovaginale (33). Dennoch können durch die rektale Palpation nur größere Endometriome entdeckt werden, sodass kleinere peritoneale Endometrioseherde meist nicht detektiert werden. Zur Identifizierung größerer Endometriumläsionen werden zur weiteren Diagnostik zusätzlich bildgebende Verfahren angewendet (3, 34, 35). Mit der transvaginalen Sonographie kann bei Verdacht einer Endometriose neben der morphologischen Beurteilung des Uterus, der Ovarien und Tuben auch die Darmwand inspiziert werden (34). So kann eine mögliche ovarielle Endometriose, eine Endometriose des Uterus (Adenomyosis uteri) sowie eine Endometriose zwischen Uterus und Darm abgeklärt werden (3, 34). In einigen Fällen kann neben der transvaginalen Sonographie auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) angezeigt sein, um eine weitere Abklärung komplexer Befunde des Uterus oder des Darms sicherzustellen oder eine entsprechende Operation vorzubereiten. Bei Verdacht auf eine tief infiltrierende Endometriose wird zusätzlich eine Nierensonographie empfohlen, da eine Endometriose des Uterus häufig mit einer Nierenschädigung durch Aufstau einhergeht (3). Nach einer umfassenden Anamnese und Diagnostik kann eine medikamentöse Behandlung beispielsweise mit einem Gestagen (z. B. Dienogest) begonnen werden (3, 34).

Bei fehlendem Therapieansprechen oder fehlender Eignung für eine medikamentöse Erstlinientherapie können invasive Verfahren zur definitiven Diagnosesicherung herangezogen werden. Die Bauchspiegelung (Laparoskopie) galt lange Zeit als Goldstandard der Endometriose-Diagnostik. Insbesondere aufgrund der Invasivität und assoziierten Morbidität der diagnostischen Laparoskopie, wird heutzutage regelhaft zunächst eine empirische Behandlung mit Gestagenen (z. B. Dienogest) nach entsprechender Basisdiagnostik empfohlen (33, 34, 36). Die Laparoskopie mit intraoperativer Gewebeentnahme zur histologischen

Untersuchung und Diagnosesicherung kommt entsprechend i. d. R. erst nach empirischer medikamentöser Therapie zum Einsatz (vgl. Abbildung 3-1) (33, 34, 36). In diesem Rahmen kann die diagnostische Laparoskopie auch mit einer komplett sanierenden Operation verbunden und als Behandlungsversuch gewertet werden (34, 37).



Anwendungsgebiet Linzagolix

- Der Einsatz von KOK (und anderen Gestagenen) wird in aktuellen Leitlinien als Off-Label-Use genannt.
- Die laparoskopische Diagnosesicherung (ggf. in Kombination mit operativer Intervention) galt lange Zeit als Goldstandard zur Diagnosesicherung der Endometriose. Aufgrund von Fortschritten in der Qualität und Verfügbarkeit von bildgebenden Verfahren sowie den Risiken invasiver operative/diagnostischer Eingriffe, ist eine laparoskopische Diagnosestellung in aktueller Leitlinienempfehlung nicht mehr zwingend Therapievoraussetzung. Im Gegenteil, Diagnostik und anschließende Therapieinitiierung sollte heutzutage regelhaft auf einer nicht-operativen Diagnose der Endometriose beruhen. Eine initiale laparoskopische operative Diagnostik ist heutzutage nur in Einzelfällen (z.B. bei fehlender Eignung für eine medikamentöse Erstlinientherapie) indiziert.

Abbildung 3-1: Algorithmus der Diagnostik und Behandlung der Endometriose (eigene Darstellung, abgeleitet aus Leitlinien-Empfehlungen (3, 34))

### **Endometriose verursacht vielfältige Symptome, die zu einer erheblichen und langfristigen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen führen.**

Von Endometriose betroffene Patientinnen weisen ein sehr heterogenes, patientenindividuell unterschiedliches Beschwerdebild auf. So gibt es z. B. Patientinnen, die bereits lange vor einer Endometriose-Diagnose behandlungsbedürftige Symptome aufweisen, aber auch asymptomatische Patientinnen, die keine Symptome haben. In der Regel sind Endometriose-bedingte Symptome aufgrund des hormonellen Einflusses zunächst zyklusabhängig und erweitern sich durch den chronischen Erkrankungsverlauf zunehmend um weitere zyklusunabhängige Symptome mit chronischem Charakter (3, 34). Dabei bestehen verschiedene Symptommatiken, wie Endometriose-bedingte Schmerzen, Blutungsanomalien, Einschränkungen der Fertilität sowie weitere Symptome, die in direktem Zusammenhang mit Endometriose stehen. Eine Übersicht gängiger und bedeutsamer Symptome, die bei Frauen mit Endometriose auftreten können, ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Endometriose-assoziierte Symptome (Auswahl)

<b>Mögliche Symptome aufgrund einer Endometriose</b>	
<b>Symptomgruppe</b>	<b>Symptommanifestation</b>
Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysmenorrhoe (Schmerzen bei der Regelblutung)</li> <li>• Chronische Beckenschmerzen</li> <li>• Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr)</li> </ul>
Blutungsanomalien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypermenorrhoe (starker Blutverlust/starke Monatsblutung &gt; 80 ml), Menorrhagie (verlängerte Menstruationszeit) und Metrorrhagie (Zwischenblutungen) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sekundäre Anämie (Hb &lt; 12 g/dl) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eisenmangel (&lt; 15 µg/dl): <ul style="list-style-type: none"> <li>• u. a. Müdigkeit</li> <li>• Infektanfälligkeit</li> <li>• Dysphagie</li> <li>• Orale Läsionen</li> <li>• Nagelanomalien</li> </ul> </li> <li>▪ Starker Eisenmangel (&lt; 12 µg/dl) <ul style="list-style-type: none"> <li>• u. a. erhöhtes Schlaganfallrisiko</li> <li>• Retinopathie</li> <li>• Risiko zerebraler Sinusvenenthrombose</li> </ul> </li> <li>▪ Erhöhtes (post)operatives Risiko und verschlechterter postoperativer Ausgang durch Eisenmangelanämie (z. B. verbunden mit längerer Krankenhausverweildauer, erhöhter Mortalität)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Hämaturie</li> <li>• Hämatochezie</li> </ul>

Mögliche Symptome aufgrund einer Endometriose	
Symptomgruppe	Symptommanifestation
Reproduktionsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sterilität, Infertilität/Subfertilität</li> <li>• Schwangerschaftskomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aborte</li> </ul> </li> </ul>
Andere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominell-intestinale Beschwerden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dysurie</li> <li>○ Dyschezie</li> <li>○ Übelkeit</li> <li>○ Erbrechen</li> <li>○ Durchfall</li> </ul> </li> <li>• Psychische Beschwerden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Depressionen</li> <li>○ Angststörungen</li> </ul> </li> <li>• Erschöpfungssyndrom/Fatigue</li> <li>• Infektionen</li> </ul>
Abkürzungen: µg: Mikrogramm; dl: Deziliter; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; ml: Milliliter; z. B.: zum Beispiel. Quellen: (14, 15, 23, 38-48)	

### ***Endometriose-bedingte Schmerzen***

Zu den Leitsymptomen der Endometriose werden vorrangig Endometriose-bedingte Schmerzen gezählt (23). Dabei sind langandauernde (bis zu 72 Stunden) uterine Schmerzen bzw. Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), zyklische oder azyklische chronische Beckenschmerzen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) die häufigsten Schmerzsymptome in Zusammenhang mit der Endometriose (38, 49, 50). Die Endometriose-bedingten Schmerzen haben erhebliche negative Folgen auf das Leben der betroffenen Frauen. Sie führen oft zu einer Reduktion der Alltagsaktivitäten, was sich in Abwesenheiten in Schule, Studium oder Beruf manifestiert. Zudem berichten Patientinnen von Einschränkungen bei sozialen sowie sportlichen Aktivitäten (51, 52). Die Verringerung der Alltagsaktivitäten und die zusätzliche Verschlechterung der sozialen Funktionsfähigkeit durch die Schmerzen können zu einer sozialen Isolation führen (15). Im Zusammenhang mit chronischen Beckenschmerzen berichten Patientinnen häufig von einer eingeschränkten Mobilität, einer geringeren Aktivität im Alltag sowie negativen Folgen für die psychische Gesundheit (53). Aufgrund des krampfartigen, teilweise in Beine und Rücken ausstrahlenden Charakters der Dysmenorrhoe treten häufig begleitende Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen oder Müdigkeit auf (49, 50).

Des Weiteren gaben 47 % der Endometriose-Patientinnen in einer internationalen Studie zur Untersuchung von Endometriose-bedingten Schmerzsymptomen an, in Zusammenhang mit einer Endometriose zusätzlich Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) zu haben. Als Folge der erheblichen Schmerzen berichteten 80 % der Frauen zudem, den Geschlechtsverkehr wegen der starken Schmerzen zu unterbrechen oder sogar ganz zu vermeiden (14).

Weiterhin haben Frauen mit Dyspareunie ein erhöhtes Risiko für Angstzustände und Depressionen (54). Dies hat oftmals einen weitreichenden negativen Einfluss auf die Beziehungen sowie die psychische Gesundheit der betroffenen Frauen (54, 55).

Wie zuvor im Kontext der Klassifikations-Schemata der Endometriose beschrieben, zeigen Studien, dass die Intensität der Schmerzen nicht in eindeutiger Korrelation mit dem Grad der Ausbreitung der Endometriose steht (27, 29, 30). So können betroffene Patientinnen mit einer morphologisch stark ausgeprägten Endometriose (größere Anzahl an Läsionen, Endometriomen oder beides mit ausgedehnten Verwachsungen) teilweise milde Symptome haben, während Frauen mit einer gering ausgeprägten Erkrankung (geringe Anzahl an Läsionen und Adhäsionen) eine starke Symptomatik aufweisen können (20).

### ***Blutungsanomalien***

Neben der Schmerzsymptomatik geht die Endometriose mit einer Blutungssymptomatik einher. Diese umfasst z. B. starke Menstruationsblutungen (Hypermenorrhoe) mit einem menstruellen Blutverlust von mehr als 80 ml, Blut im Urin (Hämaturie) oder im Stuhl (Hämatochezie) (13, 40, 41). Letztere Blutungssymptome können insbesondere bei einer Endometriose der Blase oder des Darms auftreten (13, 40). Bei einer vorliegenden Adenomyosis uteri leidet etwa die Hälfte der Betroffenen an einer zu starken sowie zu langanhaltenden Menstruation (Menorrhagie) sowie zwischen 15 und 30 % an Zwischenblutungen (Metrorrhagie) (3). Der Blutverlust im Rahmen der Blutungssymptomatik kann die Eisen- und Sauerstoffversorgung des Körpers stark beeinträchtigen. Frauen, die an einer Hypermenorrhoe leiden, weisen ein durchschnittlich 5 – 6-fach höheren Eisenverlust pro Zyklus auf als Frauen mit durchschnittlichem menstruellen Blutverlust (41). Der daraus resultierende Eisenmangel führt zu verschiedenen negativen Effekten wie Müdigkeit, Atemnot bei Belastung, schnellerem Herzschlag sowie zu atrophischen Veränderungen epithelialen Gewebes. Eine durch Eisenmangel induzierte geschwächte Immunreaktion erhöht zudem die Anfälligkeit für Infektionen. Zusätzlich besteht bei einem schweren Eisenmangel ( $< 12 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von akutem ischämischen Schlaganfall, Retinopathie und zerebraler Sinusvenenthrombose (41, 45). Durch einen chronischen Blutverlust können zudem sekundäre Anämien hervorgerufen werden. Sekundäre Anämien werden aufgrund einer Sauerstoffunterversorgung mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Erschöpfungszuständen, Schwindel und Schwächeanfällen assoziiert (41). Eine präoperativ vorliegende Anämie in Folge eines schweren Eisenmangels hat für Patientinnen mit einem geplanten operativen Eingriff zur Diagnosesicherung oder Behandlung der Endometriose eine besondere Relevanz (siehe nachfolgend Kapitel 3.2.2 zu gegenwärtigen Therapieoptionen einer Endometriose), da eine Anämie mit einem erheblich erhöhten operativen Risiko assoziiert ist (41, 48, 56). So beschreibt die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie eine präoperative Anämie als einen wesentlichen unabhängigen Risikofaktor bei operativen Patientinnen. Patientinnen mit einer leichten als auch schweren präoperativen Anämie haben ein signifikant erhöhtes postoperatives 30 Tage Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko (48, 57). In Analogie zu Endometriose-bedingten Schmerzen resultiert auch die Blutungssymptomatik in einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und Einschränkungen sozialer sowie beruflicher Aktivitäten bei den Betroffenen (58).

### ***Reproduktionsfähigkeit***

Die Fertilität betroffener Patientinnen ist ein weiterer relevanter Faktor der Endometriose-Erkrankung. Etwa 37 % der Frauen mit einer Endometriose sind von einer Infertilität betroffen. Frauen mit Endometriose leiden mehr als doppelt so häufig an Infertilität als Frauen, die nicht von Endometriose betroffen sind (59). Besonders für Frauen mit einem unerfüllten Kinderwunsch stellt dies oftmals einen stark beeinträchtigenden Aspekt in Bezug auf die Lebensqualität und Lebensplanung dar, insbesondere auch da Endometriose vorwiegend Frauen im gebärfähigen Alter betrifft (1, 2). Studien zeigen zudem, dass Frauen mit Endometriose ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten aufweisen und häufiger einen Kaiserschnitt erhalten als gesunde Frauen (60, 61). Zudem treten bei den von Endometriose betroffenen Frauen häufiger spontane Wehen vor der 32. Schwangerschaftswoche auf (60).

Die Mechanismen, die zu einer Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit bei einer vorliegenden Endometriose führen, sind dabei multifaktoriell. Oftmals lassen sich bei Patientinnen mit Endometriose Verklebungen sowie Verwachsungen am Uterus, den Ovarien und Tuben finden. Zusätzlich können die Eileiter durch die Endometrioseherde verstopft werden. Daraus resultiert eine gestörte Ovulation, z. B. durch einen gestörten oder ausbleibenden Eizelltransport, wodurch eine normale Befruchtung nicht möglich bzw. erschwert ist (62). Des Weiteren wird von einer verminderten Eizellqualität bei Patientinnen mit Endometriose ausgegangen und es wurde häufiger eine verminderte Embryonenqualität nachgewiesen (63, 64). Auf biochemischer Ebene kommt es durch die Endometriose zu einer erhöhten Produktion embryotoxischer Zytokine in der peritonealen Flüssigkeit, z. B. dem Zytokin Interleukin-1 $\beta$ , welches proinflammatorisch wirkt (65). In den Eileitern wirkt sich die peritoneale Flüssigkeit folgend kompromittierend auf die Überlebensdauer der Spermien aus, wodurch ein zusätzlicher fertilitätsreduzierender Effekt resultiert. Bei einer starken Ausprägung der Endometriose in den Ovarien ist das Risiko einer Eileiterschwangerschaft (extrauterine Gravidität) um bis zu dreimal höher als bei gesunden Frauen. Zudem besteht ein doppelt so hohes Risiko für eine Fehlgeburt (66). Des Weiteren weisen Frauen mit Endometriose eine erhöhte Abortrate auf (40). In der Literatur wird angenommen, dass die systemische Entzündungsreaktion der Endometriose einen negativen Einfluss auf die Follikulogenese, Fertilisierung sowie die Implantation hat (67).

Endometriose betrifft überwiegend prämenopausale Frauen, wodurch die Betroffenen bereits in jungen Jahren oft über viele Jahre in ihrer reproduktiven Lebensphase beeinträchtigt sind (3). Besonders für Frauen mit einem unerfüllten Kinderwunsch ist dies oftmals ein stark beeinträchtigender Aspekt in Bezug auf die Lebensqualität und Lebensplanung.

### ***Weitere Endometriose-bedingte Symptome***

Zu weiteren regelmäßig auftretenden und belastenden Beschwerden zählen Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue (13, 23, 42). Zudem berichten Patientinnen häufig von einer Störung der Stuhlentleerung (Dyschezie) oder Blasenentleerung (Dysurie), die oftmals auch mit Schmerzen einhergeht (39). Neben den Schmerzen können die Probleme bei der Stuhlentleerung den Alltag der Patientinnen einschränken und zu Frustration sowie Unbehagen bei den betroffenen Frauen führen. Besonders in sozialen Situationen kann die Dyschezie zu einer

erheblichen psychischen Belastung für die Patientinnen führen. Resultierend aus der erheblichen sowie vielfältigen Symptomatik der Endometriose leiden viele betroffene Frauen zusätzlich an Depressionen oder Angststörungen (14, 15, 43, 44).

Zusammenfassend haben die Endometriose-bedingten Symptome einen erheblichen und weitgreifenden Einfluss auf verschiedenste Lebensbereiche der betroffenen Frauen und führen somit insgesamt zu einer stark beeinträchtigten gesundheitlichen Lebensqualität (14, 15, 68).

### Charakterisierung der Zielpopulation

Linzagolix „wird angewendet zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde“ (69).

### 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.*

#### **Der bisherige Versorgungsstandard ist unzureichend: Für viele Patientinnen ist bislang keine langfristig effektive, kausale Therapie der Endometriose möglich.**

Die symptomatische Endometriose stellt eine chronische, hormonabhängige und dauerhaft behandlungsbedürftige Erkrankung mit sehr individueller Krankheitsausprägung und Prognose dar (1). Deshalb sollte der Therapieansatz auf eine langfristige Symptomkontrolle ausgelegt sein und 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 (3, 70). Insbesondere ein bestehender Kinderwunsch und eine noch nicht abgeschlossene Familienplanung sollen in die Entscheidung der zu wählenden Therapieoption einbezogen werden (3, 71).

Grundsätzlich kommen zur Behandlung der Endometriose medikamentöse, insbesondere in den Hormonhaushalt eingreifende Therapieoptionen, und nicht-medikamentöse invasive, chirurgische Behandlungen in Frage. Supportiv kann eine adäquate Schmerztherapie ergänzend zum Einsatz kommen (3, 34). Zu den bislang zur Behandlung der Endometriose zugelassenen medikamentösen Therapien zählen das Gestagen Dienogest, die nur kurzfristig einsetzbaren GnRH-Rezeptoragonisten Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin und die grundsätzlich langfristig einsetzbare, erst seit 2023 verfügbare, feste Kombinationstherapie des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix mit E2/NETA als ABT. Als operative Behandlungsmöglichkeiten kommen insbesondere die vollständige oder teilweise Resektion/Exzision der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Endometrioseläsionen, eine

Zystektomie von Endometriomen oder eine Hysterektomie in Frage. Aufgrund ihrer hohen Reinterventionsraten und des heterogenen Erkrankungsbildes der Endometriose sind auch diese Verfahren meist nicht als kurative Behandlungsoptionen zu verstehen und gehen zudem mit relevanten Risiken einher (56, 72, 73).

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 (69). 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, stark invasiver chirurgischer Eingriffe als derzeit gängigem Behandlungsstandard kann dadurch verhindert werden.

Im Folgenden werden die aktuell verfügbaren relevanten medikamentösen sowie operativen Therapiemöglichkeiten aufgeführt und deren bestehende Limitationen sowie der daraus resultierende therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Behandlung der vortherapierten Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, weiterführend beschrieben.

### ***Supportive medikamentöse Therapie***

#### *Analgetika*

Die Endometriose geht mit einer Vielzahl verschiedener Symptome einher, unter denen die Schmerzsymptomatik von hoher Bedeutung ist (vgl. Kapitel 3.2.1). Um eine Chronifizierung der Schmerzen zu verhindern, sollte unmittelbar nach der Diagnosestellung mit einer Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen begonnen werden (70). Dabei kommen supportiv häufig nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Paracetamol, Ibuprofen oder Naproxen zum Einsatz, die auf eine Linderung der Schmerzsymptomatik, insbesondere der Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhoe) abzielen (74). Häufig werden NSAR von den Betroffenen bereits vor einer Diagnosestellung bei Vorliegen einer Schmerzsymptomatik eigenständig als freizugängliche Arzneimittel zur Schmerzlinderung bezogen. Die Gabe von Analgetika kann jedoch auch im Rahmen einer supportiven medikamentösen Schmerztherapie bei Vorliegen einer Endometriose-Diagnose angezeigt sein (3). Bei einer langfristigen Einnahme von NSAR kann es jedoch zu der Ausbildung von Magengeschwüren, Leber- und Nierenschäden kommen (75-78). Analgetika greifen durch ihren Wirkmechanismus zwar symptomatisch in die Schmerzwahrnehmung ein, wodurch es zu einer kurzfristigen Reduktion der Endometriose-bedingten Schmerzen kommen kann. Dennoch haben Analgetika keinen Einfluss auf die der

Endometriose zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen und stellen somit weder eine kausale noch eine gezielte Therapieoption zur Behandlung der Endometriose dar. Daraus resultierend sind Analgetika in ärztlicher Absprache als temporäre, rein supportive medikamentöse Therapie zur Behandlung der Endometriose-bedingten Schmerzen einsetzbar, eignen sich jedoch nicht für die Behandlung weiterer Endometriose-bedingter Symptome (vgl. Kapitel 3.2.1). Darüber hinaus gibt es keine Evidenz, dass der Einsatz von Schmerzmitteln den Krankheitsverlauf langfristig positiv beeinflussen kann, sodass ihr Einsatz rein supportiven Charakter hat und nicht den Einsatz einer spezifisch für die Behandlung der Endometriose zugelassenen Therapieoption ersetzt (34).

### ***Hormonelle medikamentöse Therapie***

#### *Gestagene (Dienogest)*

Gestagene können zur symptomatischen Behandlung der Endometriose eingesetzt werden. Das Gestagen Dienogest ist das einzige in Deutschland zur Behandlung der Endometriose zugelassene Gestagen und wird gemäß der S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG zur Behandlung der Endometriose empfohlen (3, 79). Jedoch liegt für den Einsatz bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri ein entsprechender Warnhinweis vor, da der Einsatz von Dienogest bei diesen Patientinnen zu verstärkten uterinen Blutungen und nachfolgend zu teilweise auch schwerwiegenden Anämien führen kann (79). Dienogest ist somit nicht uneingeschränkt für alle Patientinnen mit Endometriose einsetzbar. Dienogest wirkt als synthetisches Progesteron-Analogon und entfaltet somit eine progestogene Wirkung mit mäßig suppressiver Aktivität gegenüber der endogenen Östrogenproduktion. Über diesen Wirkmechanismus weist Dienogest antiproliferative sowie antiangiogene Eigenschaften auf, die insgesamt das Wachstum von Endometrioseherden reduzieren (80).

Jedoch sprechen etwa ein Drittel aller Patientinnen nicht auf eine Therapie mit Dienogest an und leiden auch unter der Behandlung mit Dienogest weiter an Endometriose-bedingten Schmerzen (81-84). Ein zentraler Faktor für das fehlende Ansprechen einiger Patientinnen auf Gestagene wie Dienogest wird darin gesehen, dass einige Patientinnen eine Progesteron-Resistenz aufweisen können, die durch eine reduzierte Progesteronrezeptor-Responsivität oder reduzierter Zahl der Progesteronrezeptoren bedingt ist und zu einem unzureichenden Therapieansprechen führt, da die exogene Gestagen-Zufuhr die Resistenz nicht kompensieren kann (85, 86). Darüber hinaus sind im Durchschnitt etwa 28 % der Patientinnen in Zusammenhang mit einer hormonellen medikamentösen Behandlung mit Dienogest unzufrieden (87). Patientinnen, die sich initial zur Behandlung der Endometriose durch Dienogest entscheiden und die Gestagen-Therapie aufgrund auftretender Nebenwirkungen abbrechen, treffen diese Entscheidung insbesondere aufgrund von Blutungsstörungen und psychischen Nebenwirkungen oder beenden die Behandlung aufgrund einer Unzufriedenheit durch ein fehlendes Therapieansprechen im Behandlungsverlauf (84).

Laut Produktinformation ist bei einer bestehenden oder vorausgegangenen Lebererkrankung (einschließlich gutartige oder bösartige Lebertumore) oder kardiovaskulären Erkrankungen, wie z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskulärem Insult, oder ischämischen Herzerkrankungen, der

Einsatz von Dienogest kontraindiziert. Bei Patientinnen mit Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung darf Dienogest ebenfalls nicht angewendet werden (79). Zusätzlich besteht bei Einnahme von Dienogest ein gesteigertes Schlaganfallrisiko für Patientinnen mit Bluthochdruck (79).

Bei Patientinnen mit einer Endometriose liegen häufig auch Uterusmyome vor. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde gezeigt, dass mit Endometriose assoziierte komorbide Uterusmyome bei 16,1 - 50,7 % der Patientinnen vorliegen (88, 89). Durch die Einnahme von Dienogest können uterine Blutungen bei Betroffenen mit Uterusleiomyomen verstärkt werden und zu, teilweise schwerwiegenden, Anämien führen (79).

Abgesehen von den mit dem Wirkmechanismus von Dienogest einhergehenden Limitationen, ist die Anwendung von Dienogest gemäß Zulassung nicht hinsichtlich bestimmter Symptome oder Vortherapien der Endometriose eingeschränkt. Es handelt sich damit um die in Deutschland derzeit einzig zugelassene medikamentöse Erstlinientherapie der Endometriose. Dienogest wird entsprechend regelhaft als erste medikamentöse Therapieoption zur symptomatischen Behandlung einer Endometriose empfohlen und eingesetzt (3, 79).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet – nach vorausgegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung – stehen jedoch 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 (3). Da davon ausgegangen werden kann, dass ein Großteil der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mit Dienogest behandelt wurde und diese Behandlung aus einem der oben genannten Gründe abbrechen musste, kommt Dienogest nur noch für einen sehr kleinen Teil der Patientinnen in vorliegendem Anwendungsgebiet in Betracht. Der Einsatz von Dienogest für die Versorgung bereits vortherapierter Endometriose-Patientinnen wird somit von untergeordneter Relevanz betrachtet (3, 79, 90).

#### *Weitere hormonelle Anwendungen*

Neben Gestagenen werden zur Behandlung der Endometriose auch kombinierte orale Kontrazeptiva eingesetzt, die sich aus einem Östrogen und einem Gestagen zusammensetzen. Die Datenlage zum Einsatz kombinierter oraler Kontrazeptiva zur Behandlung der Endometriose ist insgesamt limitiert, auch wenn es Hinweise gibt, dass Endometriose-assoziierte Schmerzen reduziert werden können. Eine langfristige und ununterbrochene Einnahme ist dabei zu favorisieren (3, 34). Bei der Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva wird vermutet, dass durch die enthaltene Östrogenkomponente die Rezidivrate der Endometriose erhöht wird (91). In Deutschland verfügbare kombinierte orale Kontrazeptiva haben zudem keine spezifische Zulassung zur symptomatischen Behandlung der Endometriose (3).

### ***Kurzfristig einsetzbare kausale medikamentöse Therapie***

#### *GnRH-Rezeptoragonisten (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin)*

Die GnRH-Rezeptoragonisten Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen, laparoskopisch gesicherten Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf (92-96).

Die Wirkung der GnRH-Rezeptoragonisten erfolgt über eine initiale Aktivierung des GnRH-Rezeptors mit sekundärer Inhibition des GnRH-Rezeptors über Rückkopplungseffekte. Durch die kompetitive Bindung des GnRH-Rezeptoragonisten und des körpereigenen (endogenen) GnRH an die GnRH-Rezeptoren wird die Rezeptoraktivierung durch endogenes GnRH verhindert. Dadurch wird die Freisetzung von FSH und LH gehemmt und die Östrogensynthese in den Ovarien gesenkt (siehe auch Modul 2). Durch die initiale Aktivierung des GnRH-Rezeptors können GnRH-Rezeptoragonisten eine initiale Verschlechterung der Endometriosebedingten Symptome bewirken (*flare-up*) (97), die erst nach zwei bis drei Wochen, d. h. nach Desensibilisierung des GnRH-Rezeptors, wieder abklingt bevor das eigentliche Therapieziel, ein sinkender Östrogenspiegel, erreicht werden kann (92-96).

GnRH-Rezeptoragonisten dürfen aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur kurzzeitig eingesetzt werden. Die maximale Anwendungsdauer der GnRH-Rezeptoragonisten ohne ABT liegt bei sechs bis neun Monaten. In Kombination mit einer ABT kann die Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten maximal 12 Monate betragen. Der wiederholte Einsatz von GnRH-Rezeptoragonisten sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch Medizinisches Fachpersonal in Betracht gezogen werden, stellt somit eine Ausnahmesituation dar (3, 92-96). Eine Langzeittherapie der chronisch verlaufenden und dauerhaft behandlungsbedürftigen Endometriose kann mit GnRH-Rezeptoragonisten somit nicht erreicht werden, ebenso wenig ermöglichen sie eine langfristige Symptomkontrolle (3, 92-96). Dies ist insbesondere im vorliegenden Anwendungsgebiet von Bedeutung, da unter anderem auch die S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG zur Diagnostik und Therapie der Endometriose anmerkt: „Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die eine Langzeittherapie bzw. ein Langzeitkonzept erforderlich macht“ (3). GnRH-Rezeptorantagonisten sind im Gegensatz zu den GnRH-Rezeptoragonisten zur langfristigen Therapie der Endometriose geeignet.

GnRH-Rezeptoragonisten können intramuskulär oder subkutan (Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin) sowie intranasal (Nafarelin, Buserelin) verabreicht werden (92, 94, 95). Aufgrund der intramuskulären bzw. subkutanen Applikationsform kommen möglicherweise Patientinnen, die eine Abneigung gegenüber Nadeln oder Angst vor Spritzen haben, für die Behandlung mit den entsprechenden GnRH-Rezeptoragonisten nicht in Frage. So gibt eine systematische Übersichtsarbeit die Prävalenz einer Nadelphobie bei Erwachsenen mit einer Spanne von 14 % – 38 % an (98). Zudem kann eine subkutane oder intramuskuläre Applikation Schmerzen verursachen, sodass diese Applikationsform von den Patientinnen subjektiv als sehr unangenehm erlebt werden kann. Darüber hinaus können lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle, wie Rötung, Schmerzen, Schwellung oder Blutung, auftreten (99).

Bei den intramuskulär oder subkutan applizierten GnRH-Rezeptoragonisten Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin, welche alle 28 Tage bzw. alle 3 Monate verabreicht werden, birgt deren Depotwirkung mit initialer GnRH-Rezeptoraktivierung und verspätetem Wirkeintritt bezüglich der Östrogenreduktion, zudem das Risiko, dass kein schnelles Abklingen potenziell auftretender Nebenwirkungen nach Applikation der GnRH-Rezeptoragonisten durch kurzfristigen Therapieabbruch möglich ist. Patientinnen müssen auch nach Auftreten von unerwünschten Ereignissen den gesamten Behandlungszyklus, einschließlich möglicher weiterer Nebenwirkungen durchlaufen, ehe ein Wirkverlust nach beendetem Behandlungsintervall einsetzt (92, 95, 100).

GnRH-Rezeptoragonisten, die intranasal angewendet werden, bedürfen hingegen einer mehrmaligen täglichen Anwendung über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg. Damit die volle Wirkung erzielt werden kann, ist es notwendig, das Therapieschema genau einzuhalten. Durch das versehentliche Vergessen der Einnahme oder dem kurzfristigen Aussetzen der Behandlung aufgrund auftretender Nebenwirkungen besteht das Risiko eines Wirksamkeitsverlusts aufgrund der nicht unmittelbar inhibitorischen Aktivität der GnRH-Rezeptoragonisten, was bei Wiederaufnahme der Behandlung erneut zu einer initialen Verschlechterung der Endometriose-bedingten Symptome führen kann (92, 93, 96).

Aufgrund der eingeschränkten Zulassung auf ein definiertes Patientenkollektiv, der begrenzten Anwendungsdauer und dem bedeutsamen Nebenwirkungsprofil, auch bedingt durch die initiale Aktivierung des GnRH-Rezeptors, kommt den GnRH-Rezeptoragonisten in der klinischen Versorgung der Patientinnen mit Endometriose eine untergeordnete Rolle zu (3, 101). Dies spiegelt sich in den seit dem Jahr 2010 rückläufigen und auf sehr niedrigem Niveau liegenden Verordnungen von GnRH-Rezeptoragonisten in der Endometriose-Therapie wider, welche sich bereits im Jahr 2019 auf nur noch 2,0 % der therapeutischen Verordnungen beliefen (4). Zudem ist davon auszugehen, dass durch die Verfügbarkeit langfristig einsetzbarer GnRH-Rezeptorantagonisten der Verordnungsanteil der GnRH-Rezeptoragonisten und deren Stellenwert in der Versorgung von Endometriose-Patientinnen weiter abnimmt.

### ***Langfristig einsetzbare kausale medikamentöse Therapie***

#### *GnRH-Rezeptorantagonisten (Relugolix/E2/NETA)*

Relugolix ist ein oral verabreichter GnRH-Rezeptorantagonist, der in fester Kombination mit einer ABT aus E2 und NETA verwendet wird. Relugolix/E2/NETA ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose (102). Durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren in der Adenohypophyse verhindert Relugolix als GnRH-Rezeptorantagonist die Rezeptoraktivierung durch endogenes GnRH und vermindert so die Ausschüttung von FSH und LH mit in der Folge supprimierender Wirkung auf die Östrogen-Konzentration (vgl. Modul 2). Die direkte Inhibition des GnRH-Rezeptors, welche bei der Anwendung von GnRH-Rezeptoragonisten erst sekundär über Rückkopplungseffekte erfolgt, verhindert eine initiale Verschlechterung der Endometriose-bedingten Symptome (*flare-up*) wie sie von den GnRH-Rezeptoragonisten bekannt ist.

Relugolix ist nur als festes Kombinationspräparat mit der ABT E2/NETA verfügbar. (102). Die ABT wird eingesetzt, um einer übermäßigen Reduktion des Östrogenspiegels entgegenzuwirken, wodurch insbesondere das langfristige Risiko einer Osteoporose, das durch niedrige Östrogenspiegel bedingt ist, verringert wird (siehe Modul 2). Bei einer bestehenden Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber E2/NETA ist somit kein Einsatz einer alternativen ABT möglich. Der feste Einsatz einer oral verabreichten ABT mit E2/NETA stellt einerseits für Patientinnen mit bestehenden Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) keine adäquate ABT dar, da eine risikoärmere, d. h. transdermale Gabe der Östrogen-Komponente bei diesen Patientinnen angezeigt wäre (102, 103). Darüber hinaus ist im Rahmen einer festen Kombinationstherapie keine patientenindividuelle Einstellung in den optimalen therapeutischen Bereich möglich, d. h. einer effektiven E2-Suppression zur Symptomvermeidung bei gleichzeitig ausreichendem Östrogenlevel zur Vermeidung von Östrogenmangelzuständen. Denn die Östrogenspiegel von Frauen unterscheiden sich patientenindividuell sowie im Verlauf der Lebensjahre, z. B. auch während des Einsetzens der Wechseljahre. Hierdurch ist eine universell eingesetzte Suppressionsdosis eines GnRH-Rezeptorantagonisten, zusammen mit einer fixierten ABT (-Dosierung) unzureichend, um einen individuell therapeutisch optimalen Östrogenspiegel zu erreichen.

Hierdurch kann die Fixkombination Relugolix/E2/NETA allein nicht allen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine langfristig wirksame medikamentöse Behandlung ermöglichen.

### **Operative Behandlungsformen**

Insbesondere aufgrund relevanter bestehender Limitationen bislang verfügbarer medikamentöser Therapieoptionen und der heterogenen Erkrankungsausprägung sowie Chronizität der Erkrankung haben invasive, operative Behandlungsverfahren nach wie vor einen bedeutsamen Stellenwert in der Versorgung von Patientinnen mit Endometriose (3, 101, 102, 104). Operative Behandlungsmethoden zielen auf die Entfernung des betroffenen Gewebes ab. Die Zweckmäßigkeit und der Therapieerfolg dieser Methoden hängt dabei von vielen Faktoren ab: Ausprägung und Lokalisation der Endometrioseherde, Kinderwunsch der Patientin, sowie der Präferenz und dem patientenindividuellen Risiko der jeweiligen Operation, etwa aufgrund des Gesundheitszustands oder in Bezug auf Vorerkrankungen (3). Dabei kommen operative Verfahren wie die vollständige oder teilweise Resektion/Exzision der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Endometrioseläsionen, eine Zystektomie von Endometriomen oder eine Hysterektomie in Frage (3, 101, 104). Abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde können zudem chirurgische Eingriffe an verschiedenen Organen erforderlich sein (3, 81). Die Wahl der patientenindividuell am besten geeigneten medikamentösen oder chirurgischen Behandlung soll unter Einbindung der Patientin und ihren individuellen Präferenzen, möglichen Nebenwirkungen/Komplikationen und der individuell erwarteten Wirksamkeit erfolgen („*shared decision-making*“-Prozess) (34).

Neben den (post-)operativen Risiken und möglichen Komplikationen operativer Behandlungsmethoden sind operative Eingriffe nicht zwangsläufig als kurative Behandlung der Endometriose zu betrachten. Dies liegt darin begründet, dass Endometrioseherde an unterschiedlichen

Lokalisationen in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können. Ein operativer Eingriff kann oftmals nicht alle Endometrioseläsionen entfernen, wodurch eine hohe Reinterventions- und Rezidivrate nach operativen Eingriffen besteht (56, 73, 105, 106). Eine Studie von Guo zeigte, dass 21,5 % der Patientinnen nach einer operativen Behandlung der symptomatischen Endometriose innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv erlitten (107). Die Betrachtung einer größeren postoperativen Spanne birgt eine noch größere Rezidivrate nach einer operativen Behandlung der Endometriose. Zudem sorgen nicht alle operativen Behandlungsformen für eine Reduzierung der verschiedenen Endometriose-bedingten Schmerzen gleichermaßen. So zeigte eine Studie von Riley et al., dass die operative Behandlung einer peritonealen Endometriose lediglich eine Verbesserung der Dysmenorrhoe, jedoch keine Effekte hinsichtlich anderer Schmerzsymptome wie chronische Beckenschmerzen, Dyspareunie oder Dyschezie zeigte (108). Neben einem hohen Rückfallrisiko bei invasiven Eingriffen gehen die operativen Behandlungsmöglichkeiten weiterhin mit erheblichen Einschränkungen wie einem möglichen Fertilitätsverlust, , aber auch weiteren Risiken für unterschiedliche unerwünschte Ereignisse wie Verletzungen der umliegenden Organe oder Blutgefäße, intra- und postoperative Blutungen, Infektionen, Schmerzen sowie Langzeitfolgen und Verklebungen einher (109-111). Die einzelnen Verfahren werden im Folgenden näher beschrieben.

#### *Resektion der Endometrioseherde*

Bei der Resektion der Endometrioseherde wird ein größerer Gewebereich um die vorhandenen Endometrioseherde oder ein Teil eines Organs entfernt, um eine Ausbreitung der Endometriose zu verhindern (112). Die operative Behandlung der Endometriose durch Resektion wird insbesondere dann angestrebt, wenn Patientinnen an einer tief infiltrierenden Endometriose leiden (3). Bei der Resektion besteht jedoch das Risiko einer Beeinträchtigung von Organfunktionen, wodurch in Abhängigkeit von den durch die Resektion betroffenen Organen Sexualitäts-, Blasen-, Darm-, Sensibilitäts- und Motorikstörungen die Folge sein können (3).

#### *Exzision von Endometrioseherden*

Die Exzision von Endometrioseherden wird, neben der Ablation, insbesondere bei peritonealer Endometriose sowie bei kleineren Endometriomen angewendet (3). Bei der Exzision werden Gewebeteile oder kleinere Gewebe, die von der Endometriose betroffen sind, operativ entfernt. Es gibt verschiedene Arten der Exzision: Bei einer vollständigen Exzision wird das gesamte betroffene Gewebe entfernt, während bei einer Teil-Exzision nur ein Teil des betroffenen Gewebes entfernt wird, was beispielsweise dann angezeigt sein kann, wenn die vollständige Entfernung schwierig oder riskant wäre. Bei der radikalen Exzision wird das betroffene Gewebe zusammen mit einem Teil des umliegenden gesunden Gewebes entfernt, um sicherzustellen, dass alle Endometrioseherde beseitigt werden. Diese Methode ist jedoch mit längeren Heilungszeiten verbunden (112).

Inwiefern eine operative Behandlung bei geringem Ausmaß der peritonealen Endometriose hinsichtlich der Schmerzsymptomatik wirksam ist, ist umstritten. Eine Studie von Riley et al. zeigte, dass lediglich eine Verbesserung der Dysmenorrhoe, nicht jedoch anderer Schmerzarten wie Dyspareunie, Dyschezie oder chronische Unterbauchschmerzen erreicht wurde (108).

### *Ablation von Endometrioseherden*

Auch die Ablation von Endometrioseherden kommt insbesondere bei peritonealer Endometriose zum Einsatz (3). Bei der Ablation kann mittels unterschiedlicher Verfahren (Laser, mono-/bipolarer Strom) die Endometrioseläsion verödet und dadurch entfernt werden. Ein Nachteil der Ablation gegenüber der Exzision von Endometrioseherden ist die fehlende zeitgleiche histologische Diagnosesicherung (3). Darüber hinaus ist die Exzision, trotz fehlender eindeutiger Datenlage zur vergleichenden Wirksamkeit der beiden Verfahren, zu favorisieren, da eine vollständige Entfernung der Endometrioseläsion durch Ablation nicht sicher erreicht werden kann (34). Wie bereits im Kontext der Exzision von Endometrioseherden beschrieben, ist auch für die operative Behandlung mittels Ablation umstritten, inwiefern diese Behandlung bei peritonealer Endometriose einen Nutzen auf verschiedene Schmerzentitäten der Endometriose hat (3, 108).

### *Zystektomie der Endometriome*

Bei der ovariellen Zystektomie erfolgt eine Entfernung von Endometriomen an den Ovarien. Dabei ist das operative Ziel, endometriale Zysten (Endometriome) zu entfernen und gleichzeitig den Erhalt der Ovarien sicherzustellen. Diese Behandlungsoption kommt insbesondere bei der tief infiltrierenden Endometriose mit Ausbildung tief wachsender endometrialer Zysten an den Ovarien zum Einsatz. In der Regel erfolgt die Zystektomie der Endometriome über einen laparoskopischen Zugangsweg und beinhaltet zudem die vorherige Inspektion des intra-abdominellen Raums einschließlich angrenzender Organe, um weitere mögliche Endometrioseherde zu identifizieren und ggf. zu entfernen (113). Wie andere operative Methoden zielt auch die Zystektomie der Endometriome bei den betroffenen Patientinnen auf eine Schmerzreduktion sowie auf eine Erhöhung der Fertilität ab. Dennoch bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob eine Zystektomie der Endometriome tatsächlich die Fertilität erhöht (114). So zeigen einige Studien keine positiven Effekte einer Zystektomie im Hinblick auf Fertilitätsparameter, wie z. B. die ovarielle Reserve. Dies wird unter anderem mit der Verletzung gesunden ovariellen Gewebes während dem operativen Eingriff assoziiert, woraus geringere Fertilitätswerte resultieren können (114).

Bei der Zystektomie der Endometriome werden operativ etwa 80 – 90 % der Endometriosezysten entfernt. Dennoch liegt die Rezidivrate nach einer operativen Zystektomie bei etwa 22 – 28 % (105, 106, 115). Während der Operation reißen die Zysten bei der Mobilisierung der Ovarien häufig auf, sodass das Risiko einer möglichen Kontamination des Beckenraumes durch den Zysteninhalt besteht, der zu einer weiteren Ausbreitung der Endometriose beitragen kann (113). In einigen Fällen kann jedoch auch eine totale Zystektomie erforderlich sein, bei der der betroffene Eierstock vollständig entfernt wird. Hierbei müssen jedoch die ovarielle Funktion und ein möglicher Kinderwunsch sowie mögliche Folgen, wie eine prämatüre Ovarialinsuffizienz („vorzeitige Menopause“), beachtet werden (116).

### *Hysterektomie*

Die Hysterektomie, die chirurgische Entfernung des Uterus, stellt die maximal-invasive Möglichkeit zur Behandlung der Endometriose dar und kann erhebliche Auswirkungen auf die Patientinnen haben (56). Die Entfernung des Uterus geht immer mit einem irreversiblen Verlust der Gebärfähigkeit einher. Daher sollte diese Maßnahme nur bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung in Betracht gezogen werden, die auf konservative medikamentöse Behandlungen nicht angesprochen haben (56). Des Weiteren bestehen bei operativen Eingriffen mögliche (post-) operative Komplikationen und Risiken, welche zu weiteren Folgekomplikationen führen können (3, 117, 118).

Obwohl die Endometriose allein keine ausreichende Indikation für eine Hysterektomie darstellt, kann sie in bestimmten Fällen als letztes Mittel in Erwägung gezogen werden, wenn andere Therapieansätze erfolglos geblieben sind (56). Bei Vorliegen einer Adenomyosis uteri zeigen bislang verfügbare hormonelle medikamentöse Therapien oft nur temporären Erfolg (56). Um eine Linderung der Beschwerden bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri zu erreichen, kann in Absprache mit der Patientin nach dem Versagen vorheriger medikamentöser Therapien eine Hysterektomie durchgeführt werden.

Es gibt verschiedene operative Methoden zur Durchführung einer Hysterektomie. So kann die Hysterektomie z. B. durch einen Bauchschnitt (abdominelle Hysterektomie), aber auch durch weniger invasive Zugangswege zum Uterus erfolgen. Zu diesen gehören die vaginale Hysterektomie und drei verschiedene laparoskopische Methoden: die totale laparoskopische Hysterektomie (TLH), die laparoskopisch assistierte Hysterektomie (LAVH) und die laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie (LASH). Mit zunehmender Invasivität der Methode steigt die operative und postoperative Belastung, beispielsweise durch Schmerzen kurz nach der Operation. Jedoch sind auch Vorteile der vaginalen Hysterektomie und der laparoskopischen Verfahren gegenüber der abdominalen Hysterektomie in der postoperativen Lebensqualität nach einem Jahr nicht mehr feststellbar (56, 119, 120). Ein Evidenzbericht des IQWiG konnte jedoch keine Vor- oder Nachteile in der Wirksamkeit der verschiedenen Maßnahmen feststellen (73). Neben allgemeinen operativen Komplikationen wie Infektionen, Blutungen und kardiovaskulären Risiken ist die bedeutendste Konsequenz der Hysterektomie der irreversible Verlust der Gebärfähigkeit, der die zukünftige Lebensplanung der betroffenen Patientinnen erheblich beeinflussen kann (56). Daher sollte diese Maßnahme nur bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung in Betracht gezogen werden, die auf konservative medikamentöse Behandlungen nicht angesprochen haben (56). Zudem kann auch eine Hysterektomie nicht immer gewährleisten, dass eine adäquate Schmerzkontrolle erzielt wird. Dies kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass die Entstehung Endometriose-assoziiierter Schmerzen über verschiedene Mechanismen, d. h. sowohl nozizeptive als auch neuropathische und noziplastische Prozesse, gesteuert werden können und somit nicht zwingend allein durch die chirurgische Intervention adäquat adressiert werden können (121).

Des Weiteren verändert eine Hysterektomie die Statik im kleinen Becken, wodurch es zu Senkungsbeschwerden kommen kann, wie beispielsweise zum Prolaps von Beckenstrukturen. Ein solcher Prolaps kann ein Druckgefühl im Becken oder eine Vorwölbung von Organen durch die Vaginalöffnung verursachen und mit Harninkontinenz, Harnentleerungsstörungen, Stuhl-inkontinenz, unvollständigem Stuhlgang und sexuellen Funktionsstörungen einhergehen. Dies kann eine erhebliche Belastung für die betroffenen Patientinnen darstellen (122). Zudem ist eine Hysterektomie immer mit dem Risiko einer intraoperativen Verletzung von Harnblase, Ureter oder Darm verbunden, was zu weiteren schweren Folgekomplikationen wie Infektionen und Kontinenzstörungen führen kann (117). Zusätzlich besteht bei abdominalen und pelvinen Operationen ein Risiko für Verwachsungen im Bauchraum. Solche postoperativen Verwachsungen können ernsthafte Komplikationen wie Dünndarmverschluss, erschwerte Reoperationsbedingungen und chronische Schmerzen nach sich ziehen (118).

### **Bisherige Therapieoptionen können den therapeutischen Bedarf nicht decken.**

Zusammenfassend sind die gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten der Endometriose 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 keine adäquate langfristige, wirksame und sichere Behandlung der Endometriose aller Patientinnen sichergestellt werden. Dies beruht insbesondere auf relevanten Limitationen der verfügbaren Arzneimittel, z. B. einem nur kurzzeitig zugelassenen Einsatz oder einer begrenzten oder gänzlich ausbleibenden Wirksamkeit sowie therapierlevanten Nebenwirkungsprofilen. Selbst die belastenden chirurgischen Eingriffe stellen in der Regel keine langfristig wirksame Behandlung dar, da sie mit hohen Reinterventionsraten einhergehen.

Erst seit 2023 gibt es mit den GnRH-Rezeptorantagonisten eine neue medikamentöse Therapieoption, die auch für die langfristig kausale Behandlung einer symptomatischen und vortherapierten Endometriose zugelassen ist (69, 102). Da Relugolix allerdings nur als festes Kombinationspräparat mit der oral verabreichten ABT E2/NETA verfügbar ist, 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 symptomatischen Endometriose.

### ***Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Linzagolix***

Linzagolix ist ein neuer, oral verabreichter GnRH-Rezeptorantagonist zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose (69). Durch die flexible Zugabe der ABT kann eine patientenindividuell optimierte Therapie erfolgen, insbesondere durch die Berücksichtigung der patientenindividuellen Risikofaktoren sowie einer optimierten Steuerung der Östrogenspiegel zur effektiven Symptomvermeidung bei gleichzeitiger Reduktion des Risikos von Östrogenmangelzuständen.

### **Linzagolix ist eine medikamentöse, langfristig und kausal wirksame Therapie.**

Linzagolix bewirkt als nicht-peptidischer GnRH-Rezeptorantagonist eine Unterdrückung des luteinisierenden Hormons (LH), des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Östrogens. Linzagolix adressiert somit den maßgeblichen hormonellen Treiber in der Pathophysiologie der Endometriose: Durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren wird die Rezeptoraktivierung durch körpereigenes (endogenes) GnRH verhindert, der Östrogenspiegel gesenkt und somit die hormonelle Stimulation der Endometrioseherde gehemmt. Zudem wird durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus auch die Sekretion von endogenem GnRH gesenkt und eine weitere Reduktion der Rezeptoraktivierung erzielt (siehe Modul 2) (123).

Die Reduktion von Östrogen spielt für die Behandlung Endometriose-bedingter Symptome eine besondere Rolle, da Östrogen einen wesentlichen Einfluss auf das Wachstum, die Aufrechterhaltung der Endometrioseherde sowie dem Entzündungsgeschehen hat und daraus resultierend auch auf die Endometriose-bedingte Symptomatik, wie beispielsweise der Schmerzbelastung (siehe Kapitel 3.2.1) (1, 3, 11). Durch seine antagonistische Wirkung am GnRH-Rezeptor bietet Linzagolix eine kausal wirksame, medikamentöse Therapie, die zielgerichtet einen bedeutsamen hormonellen Treiber in der Pathophysiologie der Endometriose adressiert und daher für betroffene Frauen eine besonders vielversprechende, effektive und langfristig einsetzbare Behandlungsmöglichkeit bei Vorliegen einer vortherapierten Endometriose darstellt (siehe Kapitel 3.2.1 und Modul 2).

Linzagolix reduziert bzw. vermeidet klinische und patientenrelevante Symptome: So werden die Blutungstage reduziert und Schmerzen wie die Dysmenorrhoe, aber auch nicht-menstrueller Beckenschmerz gelindert. Auch weiteren Symptomen wie der Dyschezie und Dyspareunie wird entgegengewirkt und insgesamt die beeinträchtigte Lebensqualität der Patientinnen wiederhergestellt (124, 125). Zudem ist Linzagolix aufgrund der ebenfalls vorhandenen Zulassung zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen (69) auch bei komorbiden, d. h. von symptomatischer Endometriose und Uterusmyomen betroffenen Patientinnen wirksam und zugelassen. Eine solche Komborbidität liegt bei ca. 16,1 % - 50,7 % der Endometriose-Patientinnen vor (88, 89). Andere zur Behandlung der Endometriose zugelassene Arzneimittel wie Dienogest können komorbide Uterusmyome hingegen verschlechtern und stellen somit keine adäquate Therapie bei diesen Patientinnen dar (69, 79). Aufgrund der unmittelbar inhibitorischen Wirkung von Linzagolix am GnRH-Rezeptor, welche bei der Anwendung von GnRH-Rezeptoragonisten erst sekundär über Rückkopplungseffekte auftritt, weist Linzagolix ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf als GnRH-Rezeptoragonisten. Durch die

initiale Aktivierung des GnRH-Rezeptors durch GnRH-Rezeptoragonisten können sich Endometriose-bedingte Symptome zunächst verschlechtern (*flare-up*). Darüber hinaus sind GnRH-Rezeptoragonisten nur für einen kurzzeitigen Einsatz zugelassen und stellen keine langfristige einsetzbare Therapieoption wie Linzagolix dar (69, 92-96). Zudem basiert die Therapie mit Linzagolix nicht auf einer hormonellen Progesteron-Zufuhr, wie im Fall von Dienogest als Progesteron-Analogon und geht daher nicht mit der Problematik eines ausbleibenden Therapieansprechens aufgrund einer möglichen Progesteron-Resistenz einher. Da Linzagolix als einmalig täglich oral einzunehmende Filmtablette verabreicht wird, ist zudem bei Bedarf ein sofortiges Absetzen möglich, ohne dass auftretenden Nebenwirkungen aufgrund einer Depotapplikation mit verzögertem Wirkeintritt, wie dies bei intramuskulär bzw. subkutan anzuwendenden GnRH-Rezeptoragonisten zutrifft, nicht sofort entgegengesteuert werden kann. Zudem können auch Patientinnen von einer Behandlung mit Linzagolix profitieren, die eine Aversion gegenüber Injektionen oder eine Überempfindlichkeit in Verbindung mit einer subkutanen bzw. intramuskulären Injektion, wie Schwellung, Rötung, Juckreiz, aufweisen.

Zwar enthält auch die Fixkombination Relugolix/E2/NETA mit Relugolix einen GnRH-Rezeptorantagonisten, der zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung der Endometriose zugelassen ist (102), allerdings ermöglicht dieses feste Kombinationspräparat mit der oralen ABT E2/NETA keine patientenindividuell adäquate, langfristig wirksame, medikamentöse Behandlung aller Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Demnach bietet Linzagolix eine bedeutsame Therapiealternative zur Behandlung der vortherapierten Endometriose, 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, welche belastende und wiederkehrende stark invasive chirurgische Therapieoptionen als derzeit gängigem Standard verhindern kann.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien 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 in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix wird anhand des Wortlauts der in der Produktinformation spezifizierten zugelassenen Patientenpopulation vorgenommen. Linzagolix wird gemäß Produktinformation bei „erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde“ angewendet (69).

Da es sich bei Endometriose um eine Erkrankung mit chronischem Charakter handelt, ist die Prävalenz bei der Bestimmung der Zielpopulation in diesem Anwendungsgebiet von vordergründiger Bedeutung. Eine Schätzung der Inzidenz wird aufgrund ihrer geringen Relevanz in diesem Kontext nicht vorgenommen.

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

Da sich das Anwendungsgebiet von Linzagolix auf „erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter“ (69) beschränkt, wird in der folgenden Ableitung zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation eine Alterseingrenzung von 18 – 49 Jahren vorgenommen. Diese Begrenzung orientiert sich an der Definition des Statistischen Bundesamts, das für den Begriff „gebärfähiges Alter“ eine Altersspanne von 15 – 49 Jahren annimmt (126). Diese Definition wurde auch bereits vom G-BA in einem früheren Beschluss übernommen (127). Die Altersuntergrenze wird im vorliegenden Dossier auf mindestens 18 Jahre festgelegt, da das Anwendungsgebiet ausschließlich „erwachsene Frauen“ umfasst (69). Dies steht im Einklang mit den Zulassungsstudien für Linzagolix in der Indikation der Endometriose, in denen ein Mindestalter von 18 Jahren als Einschlusskriterium festgelegt war (124, 125, 128).

Nach der Menopause klingen die durch die Endometriose bedingten Symptome aufgrund einer natürlichen Reduktion des Östrogenspiegels zumeist ab (vgl. Modul 2 und Modul 3.2.1 zur Kausalität zwischen Endometriose und dem Östrogenspiegel), sodass sich die Anwendung von Linzagolix laut Zulassung auf Frauen im gebärfähigen Alter beschränkt. Gemäß der Produktinformation ist Linzagolix auch zur Behandlung von Patientinnen geeignet, die im Individualfall die postmenopausale Phase später erreichen oder auch in der Perimenopause weiterhin behandlungsbedürftige Symptome aufweisen (69). Dies gilt unter Berücksichtigung eines patientenindividuell unterschiedlich zulässigem maximalen Behandlungsalters mit

Linzagolix. Da dieser Anteil der Population, die im Individualfall die postmeno–pausale Phase später erreicht oder auch in der Perimenopause weiterhin behandlungs–bedürftige Symptome aufweist, im Hinblick auf die Ableitung der Größe der relevanten Zielpopulation jedoch als vernachlässigbar eingeschätzt wird, wird ein Alter von 49 Jahren als die bestmögliche Annäherung an die obere Altersgrenze zur Bestimmung der relevanten Zielpopulation angesehen.

### **Epidemiologische Daten aus verfügbarer Literatur zur Prävalenz der Endometriose weisen große Schwankungen und Unsicherheiten auf.**

Zur Herleitung der Prävalenz für die Indikation der symptomatischen Endometriose wurden im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche Studien gesichtet, welche potenziell Rückschlüsse auf die Prävalenz der Endometriose in der deutschen Bevölkerung ermöglichen. Hierfür wurden zur Orientierung Metaanalysen sowie systematische Übersichtsarbeiten herangezogen, um Primärpublikationen zu identifizieren, die entweder einer Erhebung in Deutschland entstammen oder eine mögliche Übertragbarkeit der Prävalenzen auf die deutsche Bevölkerung zulassen. In diesem Zusammenhang wurden in der orientierenden Literaturrecherche insbesondere Studien betrachtet, die eine ethnische Vergleichbarkeit zur deutschen Bevölkerung oder auch eine potenzielle Vergleichbarkeit in Bezug auf den Versorgungs- und Diagnosestandard in Deutschland aufweisen. Dennoch unterliegen die epidemiologischen Daten aus den gesichteten Studien zur Bestimmung der Prävalenz im Anwendungsgebiet vielfältigen Limitationen. Diese umfassen insbesondere abweichende Basisdemographika sowie unterschiedliche methodische Vorgehen zwischen den Studien, hinsichtlich des betrachteten Alters oder einer Präselektion symptomatischer Studienteilnehmerinnen. Zudem umfassen die methodischen Unterschiede auch insbesondere eine fehlende Betrachtung tatsächlich (vor-)behandelter Patientinnen, wie im Folgenden näher erläutert wird (2, 4, 5, 129-131).

### **Prävalenzspannen diagnostizierter Endometriose aus verfügbaren deutschen Studien sind nicht auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Linzagolix übertragbar.**

Ausgehend von den verfügbaren Literaturdaten zur Prävalenz einer diagnostizierten Endometriose in der weiblichen Bevölkerung in Deutschland unterliegen die vorliegenden Prävalenzangaben in den gesichteten Studien mit direktem Bezug auf die deutsche Bevölkerung starken Schwankungen und Unsicherheiten. So wird auch in einer aktuellen Übersichtsarbeit zur Endometriose in der vertragsärztlichen Versorgung festgehalten: „Studien kommen je nach Design und Setting – meist Krankenhausstichproben, Versicherungs-/Routinedaten oder Selbstangaben – zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen und unter- bzw. überschätzen die Krankheitslast zum Teil stark“ (2). So wird der Anteil der an Endometriose erkrankten Frauen in Deutschland mit einer breiten Spanne von 0,66 % – 1,68 % angegeben (2, 4, 5). Die obere Spannengrenze von 1,68 % stellt hierbei eine Verlaufsprävalenz zwischen den Jahren 2012 und 2022 dar, wobei die Jahresprävalenz, der mit Endometriose diagnostizierten Frauen in derselben Publikation für das Jahr 2022 mit 0,95 % angegeben wird (2).

In den gesichteten deutschen Studien finden sich deutlich abweichende methodische Vorgehensweisen sowie abweichende Basisdemographika, woraus die unterschiedlichen Prävalenz-Bestimmungen resultieren. So variieren die betrachteten Altersspannen zur Prävalenz der Endometriose deutlich. Während die Altersuntergrenze in den Studien von Göhring et al. und Abbas et al. bei 14 Jahren bzw. 15 Jahren lag, wurden in der Studie von Kohring et al. Mädchen und Frauen ab 10 Jahren eingeschlossen (2, 4, 5). Kohring et al. setzten die Altersobergrenze mit über 90 Jahren deutlich höher als die von Abbas et al. mit 54 Jahren definierte Obergrenze (2, 5). In der Studie von Göhring et al. wurde hingegen keine genaue Altersobergrenze angegeben (4). Zudem lässt die Studie von Kohring et al. keinen exakten Rückschluss auf die Prävalenz unter Berücksichtigung der im Anwendungsgebiet definierten Altersspanne von 18 – 49 Jahren zu (2).

Die vorbenannten Studien weisen weiterführend unterschiedliche Datengrundlagen auf. Während in der Studie von Kohring et al. bundesweite krankenkassenübergreifende Abrechnungsdaten herangezogen wurden, basieren die Analysen in der Studie von Abbas et al. auf Krankenkassendaten einer Krankenkasse (AOK Hessen) bzw. der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen (2, 5). Aufgrund der Betrachtung eines Bundeslandes ist die Patientenzahl limitiert und die Repräsentativität für das gesamte Bundesgebiet mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist es nicht hinreichend sicher möglich, die auf Basis einer Krankenkasse ermittelte Prävalenz auf alle Krankenkassen in Deutschland zu übertragen.

Während Kohring et al. und Abbas et al. zur Diagnosestellung der Endometriose neben dem ambulanten auch den stationären Bereich inkludierten, betrachtete die Studie von Göhring et al. ausschließlich Diagnosestellungen aus dem ambulanten Bereich (2, 4, 5). Hier wird in der Studie von Göhring et al. eine Unterschätzung der mit einer Endometriose diagnostizierten Patientinnen angenommen, da auch diejenigen Patientinnen berücksichtigt werden müssen, die eine Endometriose-Diagnose im Rahmen einer stationären Diagnostik, beispielsweise durch eine Bauchspiegelung (Laparoskopie), erhielten.

Weiterführend wurden in den gesichteten Studien Patientinnen betrachtet, die eine Diagnose der Endometriose erhielten. In den Studien von Kohring et al. und Abbas et al. wird jedoch nicht auf eine medikamentöse oder chirurgische Behandlung der Endometriose eingegangen (2, 5). Es ist somit von einer starken Überschätzung bei einer Übertragung der Prävalenzangaben auf das vorliegende Anwendungsgebiet auszugehen, da die im Anwendungsgebiet von Linzagolix definierte Zielpopulation ausschließlich Patientinnen mit vorangegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung inkludiert. In der Studie von Göhring et al. wurden zwar neben der Prävalenz der insgesamt mit Endometriose diagnostizierten Patientinnen im Rahmen einer weiterführenden ermittelten Prävalenz von therapierten Endometriose-Patientinnen verschiedene medikamentöse Therapieoptionen berücksichtigt, jedoch keine chirurgischen Interventionen (4). Hierdurch kann ebenfalls keine Ableitung der insgesamt, therapierten und mit Endometriose diagnostizierten Patientinnen erfolgen.

Basierend auf den beschriebenen Unsicherheiten und methodischen Einschränkungen in der Bestimmung der Prävalenz der Endometriose bildet die gesichtete Literatur zu deutschen Studien die prävalente Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland nicht

adäquat ab, welche ausschließlich Patientinnen mit vorausgegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung einschließt.

### **Auch der Einschluss internationaler Literatur ermöglicht keine übertragbare Prävalenz-Herleitung auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Linzagolix.**

Auch bei Betrachtung weiterer Studien aus dem europäischen Raum resultieren größere Spannen und Unsicherheiten in Bezug auf die Prävalenz der Endometriose. In Dänemark wird die Prävalenz mit 1,63 % angegeben (9). In Spanien liegt die Prävalenz laut einer Studie aus dem Jahr 2018 bei 1,24 % (8), während sich in einer in Frankreich durchgeführten Studie für das Jahr 2016 eine Prävalenz der Endometriose in Zusammenhang mit einer Hospitalisierung von 1,5 % zeigte, mit regionalen Unterschieden zwischen 1,0 % und 2,4 % (6). Morassutto et al. schätzten die Prävalenz der an Endometriose erkrankten Patientinnen in Italien über die Inzidenzrate einer im Krankenhaus diagnostizierten Endometriose zwischen den Jahren 2011 und 2013 auf 1,82 % (7). Auf europäischer Ebene kann somit festgehalten werden, dass die Prävalenz der Endometriose unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede und Abweichungen des verwendeten Studiendesigns mit einer Spanne von 1,24 % – 1,82 % eingeordnet wird (6-9).

Die globale Ausweitung der orientierenden Literaturrecherche unter Betrachtung nicht-europäischer epidemiologischer Studien führt ebenfalls zu einem großen Schwankungsmaß der Prävalenz der Endometriose. Amerikanische Studien zur Epidemiologie der Endometriose geben eine Prävalenz für Frauen im Alter von 16 – 60 Jahren mit einer Spanne von 0,7 % – 1,90 % an (131, 132). Grundlage für die Prävalenz in den betrachteten amerikanischen Studien sind Krankenkassendaten (*Medstat Marketscan database*) zwischen 1999 und 2003 (131) sowie die Datenbank für elektronische Patientenakten einer amerikanischen Versicherung des Jahres 2015 (132). In einer Studie von Mowers et al. lag die Prävalenz der Endometriose in Zusammenhang mit weiteren Einschlusskriterien der Studienpopulation zwischen 15,4 % (durchgeführte Hysterektomie) und 21,4 % (präoperative chronische Beckenschmerzen) (133). Retrospektive Befragungen zur Endometriose ergaben eine geschätzte Prävalenz von 7 % in Kanada (130). Eine weitere Studie, welche die Prävalenz der Endometriose auf der Basis von Krankenkassendaten (*Maccabi Healthcare Services*) in Israel untersuchte, stellte eine Prävalenz von 1,08 % für Frauen zwischen 15 und 50 Jahren fest (134).

Auch die großen Prävalenzspannen bei Betrachtung internationaler epidemiologischer Studien ergeben sich insbesondere aus verschiedenen methodischen Vorgehensweisen. So fand in einigen Studien zur Bestimmung der prävalenten Patientinnen mit Endometriose eine symptomatische Präselektion der Studienpopulation statt, durch welche die Ergebnisse gegenüber einer Übertragung auf die Gesamtbevölkerung verzerrt werden (131, 133). Die Prävalenz der Endometriose in Zusammenhang mit einer potenziell Endometriose-bedingten Symptomatik liegt deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung (135). In anderen Studien wurden ausschließlich Patientinnen in die Erhebung eingeschlossen, bei denen operative Eingriffe, wie beispielsweise eine Bauchspiegelung (Laparoskopie) oder eine Hysterektomie erfolgten (9, 133). Von Theobald et al. untersuchten die Prävalenz der Endometriose ausschließlich in Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt, während in der Studie von Mirkin et al.

Patientinnen eingeschlossen wurden, die im Analysezeitraum mindestens eine medizinische Leistung in einem Krankenhaus oder einer ärztlichen Praxis erhielten (6, 131). Insgesamt bergen die Studien mit einer spezifischen Präselektion, wie zuvor beschrieben, das Risiko einer signifikanten Überschätzung der Prävalenz der Endometriose, da die Untersuchung einer Studienpopulation mit auffälliger, potenziell Endometriose bedingter Symptomatik oder die Durchführung einer Symptom-induzierten Behandlung, die zur Aufdeckung einer Endometriose führen kann, die Wahrscheinlichkeit gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht, dass tatsächlich eine Endometriose vorliegt.

### **Zusammenfassung der orientierenden Literaturrecherche**

Basierend auf den beschriebenen Unsicherheiten sowie starken Schwankungen in der Bestimmung der Prävalenz der Endometriose kann auf Grundlage der verfügbaren Literatur keine hinreichend verlässliche Annäherung an die tatsächliche Anzahl der prävalenten Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland erfolgen. Die vorher beschriebenen Abweichungen der Prävalenz der Endometriose aufgrund verschiedener Limitationen finden sich auf internationaler aber auch auf nationaler Ebene wieder. Daraus resultierend bildet die literaturbasierte Bestimmung der Prävalenz der insgesamt mit einer Endometriose diagnostizierten Frauen noch nicht die relevante Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ab, welche Patientinnen mit vorausgegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung einschließt. So müssen weitere Faktoren, wie eine erfolgte Vorbehandlung der Endometriose, aber auch der Anteil der Patientinnen, der mindestens einer Zweitlinienbehandlung der Endometriose bedarf, in die Bestimmung der Zielpopulation miteinbezogen werden. Ein ausschließlich literaturbasierter Ansatz zur Bestimmung der relevanten Populationsgröße im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegt somit auf Basis der bereits stark abweichenden Angaben bezüglich der Gesamtprävalenz der Endometriose erheblichen Unsicherheiten.

### **Die Zielpopulation wird maßgeblich auf Basis von Versorgungsdaten hergeleitet.**

Auf dieser Grundlage erfolgt die Bestimmung der prävalenten Zielpopulation im Folgenden unter Einbeziehung von Versorgungsdaten des deutschen Gesundheitssystems. Die Bestimmung der Größe der prävalenten und somit relevanten Zielpopulation erfolgt auf Basis einer methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten, die sowohl durch das IQWiG als auch durch den G-BA in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren (Verfahrensnummer #977) für ein formal identisches Anwendungsgebiet anerkannt wurde (136). Diese Analyse wurde durch den IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes ergänzt (136). Da im vorliegenden Anwendungsgebiet von keiner Zu- oder Abnahme der Prävalenz in den vergangenen und künftigen Jahren ausgegangen wird (siehe nachfolgender Abschnitt), wird die benannte Analyse aus dem früheren Nutzenbewertungsverfahren im formal identischen Anwendungsgebiet als geeignet erachtet, um in der hier durchgeführten epidemiologischen Herleitung als Grundlage herangezogen zu werden. Aufbauend auf dieser Grundlage wird die derzeit prävalente und somit relevante Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. Dabei werden im vorliegenden Dossier Adaptionen und ergänzende Kalkulationen der zugrundeliegenden Analyse aus vorbenanntem Nutzenbewertungsverfahren #977 durchgeführt, welche im

weiteren Verlauf der Bestimmung der Größe der relevanten Zielpopulation näher erläutert werden (siehe Kapitel 3.2.4).

Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz von Endometriose 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 3-6).
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.*

In den nächsten fünf Jahren sind keine wesentlichen Veränderungen in der Prävalenz der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zu erwarten. Ein gesteigertes Bewusstsein für Endometriose und ihre Symptome kann jedoch zu einer frühzeitigeren Inanspruchnahme medizinischer Hilfe und damit zu einer häufigeren Diagnosestellung führen, wie sich auch bereits retrospektiv über vergangene Jahre zeigte (137). Während die Inzidenz daher weiterhin leicht ansteigen könnte, wird dennoch davon ausgegangen, dass die Prävalenz, die für die Bestimmung der relevanten Zielpopulation entscheidend ist, in den nächsten fünf Jahren konstant bleibt, da keine Faktoren ersichtlich sind, die neben einer früheren Diagnosestellung eine tatsächliche Häufung der Erkrankung Endometriose darlegen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten 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	9.065 – 15.463	8.128 – 13.864

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 gegenwärtig prävalenten und somit relevanten Zielpopulation für Linzagolix basiert auf einer methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten, die durch das IQWiG und den G-BA im Nutzenbewertungsverfahren #977 für die Kombinationstherapie Relugolix/E2/NETA in formal identischem Anwendungsgebiet zur hier vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet und deren resultierende Populationsgröße durch den G-BA im zugehörig veröffentlichten Beschluss herangezogen wurde (136). Die im Nutzenbewertungsverfahren #977 verwendete Herleitung basiert auf kombinierten Analysen, welche auf pharmazeutischen und operativen Versorgungsdaten (unter Einschluss von Diagnosecodes und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)) sowie auf einer sekundären literaturbasierten Eingrenzung auf spezifische Merkmale der Zielpopulation im Anwendungsgebiet beruhen. Die Routinedaten wurden durch den IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen

Krankenhausstatistik von 2021 sowie durch Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 ergänzt. Das Vorgehen in dem Nutzenbewertungsverfahren #977 wurde gewählt, da eine ausschließliche Ableitung der relevanten Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand verfügbarer Literaturdaten mit erheblichen Unsicherheiten verbunden ist, wie es auch in der zuvor dargelegten und aktualisiert durchgeführten orientierenden Literaturrecherche festgestellt wurde (siehe Kapitel 3.2.3).

Die in diesem Dossier für die Herleitung der relevanten Zielpopulation verwendete Methodik, welche auf dem Vorgehen des vorbenannten Verfahrens #977 zu dem Kombinationsarzneimittel Relugolix/E2/NETA beruht, wird als geeignet angesehen, da das Anwendungsgebiet von Relugolix/E2/NETA gemäß dessen Label formal dem Label von Linzagolix in der Behandlung der vortherapierten Endometriose entspricht und zudem keine Zu- oder Abnahme der Prävalenz im vorliegenden Anwendungsgebiet in den vergangenen und zukünftigen Jahren angenommen wird (siehe Kapitel 3.2.3) (69, 102).

Im Folgenden wird die Berechnung zur Ermittlung der Anzahl der prävalenten Patientinnen in der GKV-Zielpopulation in vorbenanntem Nutzenbewertungsverfahren zusammenfassend beschrieben. Auf Grundlage der verwendeten Methodik des früheren Nutzenbewertungsverfahrens #977 wird die Anzahl der Patientinnen in der relevanten Zielpopulation, die in der GKV versichert sind, in einem separaten Schritt auf den letztverfügbaren Stand des Anteils GKV-versicherter Patientinnen im Jahr 2023 aktualisiert. Eine zusammenfassende tabellarische Darstellung der Berechnungsschritte findet sich weiterhin in Tabelle 3-6. Basierend auf dem oben beschriebenen Vorgehen der epidemiologischen Herleitung liegt die Zielpopulation im vorliegenden Nutzendossier in derselben Größenordnung wie im formal identischen Anwendungsgebiet des Nutzenbewertungsverfahrens #977. Wie eingangs beschrieben, erkannte der G-BA für die Bewertung des Nutzendossiers zu Relugolix/E2/NETA (138) die verwendete Methodik zu Herleitung der Größe der Zielpopulation an und übernahm in seinem Beschluss aus dem Jahr 2024 die daraus resultierende Größe der Zielpopulation (104).

### **Schritt 1: Herleitung der Anzahl der Patientinnen mit vorangegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung in der Zielpopulation basierend auf der Analyse des IQVIA™ Disease Analyzer sowie der deutschen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes im Nutzenbewertungsverfahren #977**

Die initialen Schritte der epidemiologischen Herleitung im Nutzendossier von Relugolix/E2/NETA (Nutzenbewertungsverfahren #977) basieren auf einer beauftragten Auswertung von Routinedaten der IQVIA™ Disease Analyzer-Datenbank (136, 138). Diese Datenbank umfasst Diagnose- und Verordnungsdaten und enthält anonymisierte Informationen von über 2.500 Praxen sowie mehr als 20 Millionen anonymisierten elektronischen Patientenakten. In der Auswertung wurden insgesamt 221 Praxen mit 268 Gynäkologinnen und Gynäkologen einbezogen. Die Angaben, die sich auf das Jahr 2021 beziehen, sind bereits hochgerechnete altersspezifische Anzahlen der Patientinnen in der GKV.

Zur Herleitung der relevanten Zielpopulation wurde in einem ersten Schritt über die Datenbank IQVIA™ Disease Analyzer der Anteil der Patientinnen ermittelt, bei denen bereits eine medikamentöse Behandlung der Endometriose über den Code N80 (gesicherte Diagnose oder Zustand nach Diagnose) vorlag. Der Diagnosecode N80 der Hauptdiagnose Endometriose wurde hierbei gemäß der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) verwendet (139). Eingeschlossen wurden Patientinnen mit folgenden Unterdiagnosen:

- N80.0 (Endometriose des Uterus)
- N80.1 (Endometriose des Ovars)
- N80.2 (Endometriose der Tuba uterina)
- N80.3 (Endometriose des Beckenperitoneums)
- N80.4 (Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina)
- N80.5 (Endometriose des Darms)
- N80.6 (Endometriose in Hautnarbe)
- N80.8 (Sonstige Endometriose)
- N80.9 (Endometriose, nicht näher bezeichnet)

In dem früheren Verfahren zur Nutzenbewertung #977 ergibt sich aus der Analyse des IQVIA™ Disease Analyzer für das Jahr 2021 unter Berücksichtigung der Altersspanne von 18 – 49 Jahren, dass 127.776 Patientinnen, die in der GKV versichert waren, eine „gesicherte“ oder eine mit „Zustand nach“ vermerkte Hauptdiagnose N80 einschließlich Unterdiagnosen (N80.0 – N80.9) erhielten.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der vorgenannten Analyse des IQVIA™ Disease Analyzer die gegenwärtig verfügbare Kombinationstherapie, bestehend aus dem GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix und der ABT E2/NETA noch nicht auf dem Markt befindlich war. Wie zuvor beschrieben wird hier jedoch die Annahme getroffen, dass sich die Anzahl der an Endometriose erkrankten Patientinnen zwischenzeitlich nicht signifikant geändert hat (siehe Kapitel 3.2.3). Es wird daher davon ausgegangen, dass eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA zwischenzeitlich an die Stelle früherer alternativer Therapieoptionen getreten ist. Daraus folgend wird angenommen, dass dies zu keiner signifikanten Beeinflussung der im Jahr 2021 über verordnete medikamentöse Therapien ermittelten Zahl der Patientinnen auf die aktuelle Zahl medikamentös behandelter Patientinnen führt, d. h. insbesondere von einer Verdrängung patientenindividuell weniger gut geeigneter älterer Therapiealternativen auszugehen ist.

Anschließend wurde die Anzahl der GKV-Patientinnen mit einer gesicherten Endometriose-Diagnose auf diejenigen eingegrenzt, die in Zusammenhang mit der Diagnosestellung eine medikamentöse Therapie erhielten. Dabei wurden jene Therapien berücksichtigt, deren Verordnung unmittelbar mit der Diagnose „Endometriose“ verknüpft war. Demnach erhielten im Jahr 2021 insgesamt 23.727 Patientinnen mit einer Endometriose-Diagnose eine entsprechende Therapie. Für die Herleitung der Zielpopulation im Nutzenbewertungsverfahren #977 wurde angenommen, dass diese Patientinnen an einer symptomatischen, behandlungsbedürftigen Endometriose leiden und somit grundsätzlich für eine Behandlung mit Relugolix/E2/NETA in Frage kommen, insofern eine weitere Therapielinie notwendig wird.

Bei der Herleitung der Zielpopulation muss dementsprechend weiterführend berücksichtigt werden, dass die Kombinationstherapie Relugolix/E2/NETA, wie auch Linzagolix, gemäß Anwendungsgebiet zur Behandlung der Endometriose entweder nach vorangegangener medikamentöser oder operativer Behandlung eingesetzt wird. Dies betrifft im Fall einer medikamentösen Vorbehandlung ausschließlich Patientinnen, die auf eine bereits erhaltene medikamentöse Therapie nicht ansprechen. Da das Gestagen Dienogest gemäß der S2k-Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG als einziges Gestagen im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassen und zur Erstlinientherapie empfohlen ist (3), wurde bei der Herleitung der Zielpopulation im oben benannten Nutzenbewertungsverfahren #977 der Anteil der Patientinnen berücksichtigt, die nicht auf eine Erstlinienbehandlung mit Dienogest ansprechen. Zur Bewertung des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie wurde im Nutzenbewertungsverfahren #977 die Leitsymptomatik „Schmerz“ als Indikator herangezogen. (29, 39). Laut einer systematischen Übersichtsarbeit von Becker et al. (81) leiden 34,4 % der Patientinnen nach einer medikamentösen Therapie mit Gestagenen (z. B. Dienogest) weiterhin an Endometriose bedingten Schmerzen. Unter Berücksichtigung, dass von den 23.727 Patientinnen, die im unmittelbaren Zusammenhang einer Endometriose-Diagnose eine Therapie erhielten, 34,4 % der Patientinnen nicht auf eine Behandlung mit Gestagenen ansprechen, ergibt sich ein Anteil von 8.163 Patientinnen, die für die medikamentöse Zweitlinienbehandlung in Frage kommen.

Neben Patientinnen mit einer medikamentösen Vortherapie werden gemäß Label auch Patientinnen mit einer vorangegangenen operativen Behandlung in die Zielpopulation eingeschlossen. Auf diesen Aspekt wird im nächsten Herleitungsschritt genauer eingegangen.

Um den Anteil der Patientinnen zu ermitteln, die im Jahr 2021 im Rahmen der Endometriose-Diagnose eine chirurgische Behandlung der symptomatischen Endometriose erhielten, wurde im Nutzenbewertungsverfahren #977 eine Analyse der deutschen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes herangezogen (136, 138). Laut Statistischem Bundesamt wurden im Jahr 2021 29.755 Patientinnen zwischen 15 und 50 Jahren mit der Hauptdiagnose N80 (ungeachtet des durchgeführten Eingriffs) in Krankenhäusern registriert (136, 138). Unter der Annahme eines Anteils der in der GKV versicherten weiblichen Bevölkerung in Deutschland von etwa 90 % ergibt sich im früheren Nutzenbewertungsverfahren #977 für das Jahr 2021 eine Gesamtzahl von 26.797 GKV-Patientinnen zwischen 15 und 50 Jahren, die mit der Hauptdiagnose N80 in einem Krankenhaus registriert wurden.

Da während eines stationären Aufenthalts möglicherweise nicht alle Patientinnen mit der Hauptdiagnose N80 eine invasive Behandlung der Endometriose erhielten, sondern auch andere invasive Eingriffe durchgeführt wurden, die nicht primär der Therapie dienen (wie z. B. rein diagnostische Maßnahmen), wurden im Nutzenbewertungsverfahren #977 alle OPS-Codes für vollstationäre Patientinnen mit der Hauptdiagnose N80 aus der deutschen Krankenhausstatistik des Jahres 2021 beim Statistischen Bundesamt abgefragt (138).

Anhand der drei häufigsten OPS-Codes, die mit einer Therapie der Endometriose in Verbindung stehen,

- OPS-5-651 (Lokale Exzision und Destruktion des Ovarialgewebes),
- OPS-5-702 (Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Vagina und des Douglasraumes) und
- OPS-5-683 (Uterusexstirpation [Hysterektomie]),

wurde validiert, dass die ermittelte Zahl an Krankenhauspatientinnen mit Hauptdiagnose N80 zum wesentlichen Anteil Patientinnen mit einer therapeutischen Behandlung der Endometriose entspricht (138). So entsprechen die drei OPS-Codes OPS-5-651, OPS-5-702, OPS-5-683 einem Anteil von 93,4 % bei stationären Patientinnen mit der Diagnose N80 im Jahr 2021 (138).

Für die im Anwendungsgebiet relevante Zielpopulation wurde weiterhin der Anteil der Patientinnen berücksichtigt, die nach der chirurgischen Behandlung ein Rezidiv erlitten und somit kein Behandlungserfolg in der operativen Erstlinientherapie festzustellen war. In Analogie zum Nicht-Ansprechen der medikamentösen Behandlung als Erstlinientherapie ist auch in diesen Fällen eine Therapiealternative im Rahmen einer Zweitlinientherapie notwendig. Zur Einordnung derjenigen Patientinnen, die nach einer operativen Behandlung ein Rezidiv erlitten, wurde in der verwendeten Methodik des früheren Nutzendossiers (138) eine Studie von Guo aus dem Jahr 2009 herangezogen, welche die 2-Jahres Rezidivrate von Patientinnen mit einer vorangegangenen chirurgischen Behandlung einer Endometriose untersuchte (107). Die Studie zeigte, dass 21,5 % der Patientinnen nach einer operativen Behandlung der symptomatischen Endometriose innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv erlitten. Unter Berücksichtigung einer Rezidivrate von 21,5 % (107) ergab sich für das Jahr 2021 eine Gesamtzahl von 5.762 GKV-versicherten Patientinnen zwischen 15 und 50 Jahren, die im Rahmen einer operativen Behandlung der Endometriose binnen 2 Jahren ein Rezidiv erlitten und somit für eine Zweitlinientherapie in Zusammenhang mit einer vorangegangenen operativen Behandlung in Frage kommen.

### **Limitationen der Auswertung des IQVIA™ Disease Analyzer**

Die Analyse des IQVIA™ Disease Analyzer zur Bestimmung der bereits an Endometriose-erkrankten und medikamentös behandelten Patientinnen ist mit bestimmten Unsicherheiten verbunden, die möglicherweise leicht unterschätzenden als auch überschätzenden Einfluss haben können. In der Analyse zur Bestimmung der Patientinnen mit einer vorangegangenen medikamentösen Therapie wurden Patientinnen betrachtet, bei denen die Verordnung einer

medikamentösen Therapie mit der Diagnose „Endometriose“ am selben Tag verlinkt wurde. Eine mögliche Unterschätzung kann an dieser Stelle nicht vollständig ausgeschlossen werden, da die Verordnung einer Therapie möglicherweise im Zusammenhang mit der Endometriose erfolgt sein kann, ohne jedoch direkt mit der Endometriose-Diagnose verknüpft worden zu sein.

In der Herleitung der Zielpopulation im früheren Nutzenbewertungsverfahren #977 wurden zudem Patientinnen betrachtet, die nicht auf eine Erstlinientherapie mit Gestagen ansprechen, um den Anteil derjenigen Patientinnen zu bestimmen, die für eine weitere medikamentöse Therapielinie in Frage kommen. Dabei wurden jedoch keine weiteren Arzneimittel, die potenziell in vorheriger Therapielinie zu Relugolix/E2/NETA Verwendung finden können, betrachtet. Ein theoretisches Ansprechen auf eine weitere medikamentöse Zweitlinien-Therapie, wie z. B. nach der Einführung von Relugolix/E2/NETA, könnte die so bestimmte Zielpopulation für Linzagolix tendenziell überschätzt erscheinen lassen. Jedoch wird das Vorgehen im Nutzenbewertungsverfahren #977 auf dieser Grundlage als angemessen erachtet, da das Gestagen Dienogest als einziges Arzneimittel zur Erstlinientherapie der Endometriose in Deutschland zugelassen ist und ein Nicht-Ansprechen auf die Erstlinientherapie das größte Behandlungspotential für den Einsatz von Relugolix/E2/NETA bzw. Linzagolix auf Ebene einer medikamentösen Vortherapie abbildet. (3, 79).

Zur Evaluation des Ansprechens auf die medikamentöse Erstlinientherapie wurde folgend der Analyse des IQVIA™ Disease Analyzer die Schmerzsymptomatik als Indikator herangezogen. Neben der Schmerzsymptomatik bestehen noch weitere Symptomatiken, wie eine gesteigerte Regelblutung, Fatigue oder Infertilität, welche zur Beurteilung des Ansprechens einer medikamentösen Behandlung der Endometriose ebenfalls herangezogen werden könnten (29, 39). Jedoch stellt die Schmerzsymptomatik für die Patientinnen häufig den größten Einfluss im alltäglichen Leben dar (140). Da die durch die Endometriose bedingte Schmerzsymptomatik als relevantester Indikator zur Bewertung des Ansprechens auf die vorangegangene medikamentöse Behandlung angesehen wird (29, 39) und bereits im Nutzenbewertungsverfahren #977 der Parameter „Schmerz“ als Leitsymptomatik zur Bewertung des Ansprechens auf die vorangegangene medikamentöse Therapie herangezogen wurde, wird das oben beschriebene Vorgehen auch in der vorliegenden Herleitung der relevanten Zielpopulation von Linzagolix als adäquat betrachtet.

### **Limitationen der Auswertung der deutschen Krankenhausstatistik**

Auch die Auswertung der deutschen Krankenhausstatistik im Nutzendossier von Relugolix/E2/NETA (Nutzenbewertungsverfahren #977) ist unter Berücksichtigung sowohl unterschätzender als auch überschätzender Unsicherheiten zu betrachten. So basiert der auf Grundlage der deutschen Krankenhausstatistik ermittelte Populationsanteil nach vorangegangener chirurgischer Behandlung auf einer Altersspanne von 15 – 50 Jahren (138), obgleich das Anwendungsgebiet laut Produktinformation „erwachsene Frauen“, d. h. Frauen ab 18 Jahren, inkludiert. Es kann hier jedoch von einer nur leichten Überschätzung ausgegangen werden, da der Anteil der unter 18-jährigen Patientinnen innerhalb der Gesamtprävalenz der mit einer Endometriose diagnostizierten Patientinnen als gering angesehen werden kann (2).

Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der 29.755 stationär registrierten Patientinnen mit der Hauptdiagnose N80 aus anderen Gründen als zur Behandlung der Endometriose aufgenommen wurde. Dies würde eine Überschätzung darstellen, da Patientinnen auch zur Abklärung einer ungeklärten Schmerzsymptomatik oder zur Sicherung einer Endometriose-Diagnose, beispielsweise durch eine Laparoskopie (Bauchspiegelung), stationär aufgenommen werden können. Anhand der drei häufigsten OPS-Codes, die mit einer Therapie der Endometriose in Verbindung stehen, konnte jedoch wie zuvor beschrieben bestimmt werden, dass die ermittelte Zahl an Krankenhauspatientinnen mit der Hauptdiagnose N80 zum wesentlichen Anteil einer therapeutischen Behandlung der Endometriose entspricht.

Neben der stationären Registrierung können die Patientinnen zusätzlich auch über eine Diagnose-verknüpfte Verordnung einer medikamentösen Therapie im ambulanten Bereich erfasst worden sein. Hieraus resultiert möglicherweise eine Überschätzung in Folge einer Doppelzählung. Ein weiterer unterschätzender Faktor kann darin gesehen werden, dass in der Krankenhausstatistik nur stationäre Registrierungen berücksichtigt wurden, während ein bestimmter Anteil der Patientinnen operative Eingriffe zur Behandlung oder zur Diagnosestellung der Endometriose auch im ambulanten Bereich erhalten kann.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die im Nutzenbewertungsverfahren #977 verwendete Methodik zur Bestimmung der relevanten Zielpopulation, trotz Limitationen, als adäquat für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix angesehen werden kann. Es bestehen zwar Unsicherheiten sowohl unterschätzender als auch überschätzender Natur, insgesamt werden diese jedoch als geringfügig bzw. auch als einander kompensierend betrachtet. Die Herleitung der Zielpopulation auf Basis von Versorgungsdaten in Verbindung mit einer literaturgestützten Annäherung an die relevante Zielpopulation berücksichtigt darüber hinaus die im Anwendungsgebiet von Linzagolix enthaltenen Einschlusskriterien einer medizinischen oder chirurgischen Vorbehandlung der Endometriose in geeigneter Weise.

## **Schritt 2: Korrektur des GKV-Anteils auf den zuletzt verfügbaren Stand (2023)**

Die Ermittlung der Größe der relevanten Zielgruppe basierte, wie zuvor beschrieben, im ersten Schritt auf einer methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten aus dem früheren Nutzenbewertungsverfahren #977 der Kombinationstherapie Relugolix/E2/NETA im gleichen Anwendungsgebiet. Diese Routinedaten wurden mit Hilfe des IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 ergänzt (136). Beide Datensätze berücksichtigten den Anteil der weiblichen Bevölkerung in Deutschland, der 2021 gesetzlich krankenversichert war. Dieser wurde für das Jahr 2021 mit etwa 90 % (genauer Wert: 0,900584697694747 %) angegeben. Ausgehend der vom IQWiG anerkannten verwendeten Methodik in dem benannten Verfahren übernahm der G-BA in seinem Beschluss die bestimmte relevante Zielpopulation im gleichen Anwendungsgebiet (104).

Die Korrektur der Zielpopulation aus dem Nutzenbewertungsverfahren #977 auf den aktuell verfügbaren Stand des gesetzlich versicherten Bevölkerungsanteils des Jahres 2023 wurde in

zwei Schritte unterteilt. Zunächst wurde mithilfe verfügbarer Daten des Statistischen Bundesamts sowie des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) der Anteil der in der GKV versicherten Patientinnen im Jahr 2023 bestimmt. Laut Statistischem Bundesamt lebten im Jahr 2023 42.885.791 weibliche Personen in Deutschland (141). Nach aktuellen Zahlen des BMG waren im gleichen Jahr 38.451.022 weibliche Personen in der GKV versichert (142). Hieraus ergibt sich für das Jahr 2023 ein Gesamtanteil der in der GKV versicherten weiblichen Bevölkerung in Deutschland von etwa 89,66 % (genauer Wert: 0,896591180981132 %). In einem zweiten Schritt wurde die in Schritt 1 der Herleitung ermittelte Spanne der Zielpopulation auf den aktuell verfügbaren Stand des GKV-Anteils des Jahres 2023 angepasst. Daraus ergibt sich eine Anzahl der relevanten GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet von 8.128 - 13.864 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 49 Jahren, die für eine Behandlung mit Linzagolix im oben benannten Anwendungsgebiet in Frage kommen.

### Zusammenfassung

Auch wenn die Bestimmung der relevanten Zielpopulation mit Unsicherheiten, sowohl unterschätzender als auch überschätzender Faktoren, verbunden ist, werden diese insgesamt jedoch als geringfügig, bzw. auch als einander kompensierend betrachtet. Im Gegensatz zu einem rein literaturbasierten Ansatz, welcher in erheblichen Prävalenzspannen resultiert, ermöglicht die Einbeziehung von Versorgungsdaten und Krankenhausstatistiken eine realitätsnähere Einschätzung der Zielpopulation von Linzagolix im Anwendungsgebiet und berücksichtigt darüber hinaus die im Anwendungsgebiet von Linzagolix enthaltenen Einschlusskriterien einer medizinischen oder chirurgischen Vorbehandlung der Endometriose in geeigneter Weise. Wie eingangs beschrieben, erkannte der G-BA im Rahmen der Bewertung des Nutzendossiers zu Relugolix/E2/NETA (138) die verwendete Methodik zur Herleitung der Größe der Zielpopulation an und übernahm in seinem Beschluss aus dem Jahr 2024 die daraus resultierende Größe der Zielpopulation (104).

Detaillierte Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation in der GKV sind in einer beigefügten Excel-Tabelle dokumentiert (143).

Die Herleitung zur Bestimmung der relevanten Zielpopulation über die Schritte 1 und 2 wird im Folgenden zusammenfassend in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: 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
<b>Schritt 1:</b> Epidemiologische Analyse mithilfe von Routinedaten des IQVIA™ Disease Analyzer und mithilfe von Daten der deutschen Krankenhausstatistik (2021) aus dem G-BA Nutzenbewertungsverfahren #977 (Relugolix/E2/NETA) in formal identischer Indikation zu vorliegendem Anwendungsgebiet.	
<b>1a:</b> Patientinnen im Alter von 18 – 49 Jahren mit der Diagnose Endometriose im Jahr 2021 in der GKV: Therapie mit der Diagnose Endometriose verlinkt	23.727

<b>Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV</b>		
<b>Kalkulationsschritt</b>	<b>Anzahl der Patientinnen in der GKV</b>	
<b>1b:</b> Patientinnen im Alter von 18 – 49 Jahren mit der Diagnose Endometriose im Jahr 2021 in der GKV: vorbehandelt mit medikamentöser Therapie	8.163	
<b>1c:</b> Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit Hauptdiagnose N80 im Jahr 2021 in der GKV	26.797	
<b>1d:</b> Patientinnen im Alter von 15 bis unter 50 Jahren mit Endometriose und einem post-operativen 2-JahresRezidiv im Jahr 2021 in der GKV	5.762	
<b>Ermittlung der Zielpopulation nach dem Nutzenbewertungsverfahren #977</b>		
Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV (18 – 49 Jahre)	<b>Untergrenze</b> = Patientinnen mit ausschließlich medikamentöser Vorbehandlung (Schritt 1b)	<b>Obergrenze</b> = Patientinnen mit medikamentöser oder operativer Vorbehandlung (Addition von Schritt 1b und 1d)
	<b>8.163</b>	<b>13.925</b>
<b>Schritt 2: Korrektur des GKV-Anteils auf zuletzt verfügbaren Stand (2023)</b>		
Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation (18 – 49 Jahre) in Deutschland; GKV-Anteil basierend auf dem Statistischen Bundesamt und dem BMG aus dem Jahr 2023 herausgerechnet*	9.065	15.463
Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in der GKV (18 – 49 Jahre; Korrektur des GKV-Anteils mit letztverfügbarem Stand 2023 nach Statistischem Bundesamt und BMG: 89,66 %)**	<b>Untergrenze</b> = <b>8.128</b>	<b>Obergrenze</b> = <b>13.864</b>
<p>*gerechnet mit genauer Zahl aus Herleitung in Verfahren #977: 0,900584697694747 %.  **gerechnet mit genauer Zahl des GKV-Anteils von 2023: 0,896591180981132 %  Abkürzungen: BMG: Bundesministerium für Gesundheit; E2: Estradiol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NETA: Norethisteronacetat.  Quellen: (136, 138, 141, 142)</p>		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 Zusatznutzens <sup>a</sup>	Ausmaß des medizinischen Nutzens <sup>b</sup>	Anzahl der Patientinnen in der GKV
Linzagolix	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	Formal kein Zusatznutzen	Beträchtlicher medizinischer Nutzen	8.128 – 13.864

a: Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.  
b: Ausmaß des medizinischen Nutzens gegenüber Placebo.  
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Linzagolix (Ysely<sup>®</sup>) ist für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose mit vorausgegangener medizinischer oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose zugelassen (39). Im vorliegenden Dossier werden in Modul 4B die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie EDELWEISS 3 herangezogen, um das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens von Linzagolix für die gesamte Zielpopulation im benannten Anwendungsgebiet abzuleiten. Die Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer 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:

„endometriosis“, „endometrioma“, „adenomyoma“, „laparoscopy“, „epidemiology“, „prevalence“, „diagnosis“, „therapy“, „symptoms“.

**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 zu 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 ausschließlich anhand publizierter Literatur verzichtet (136). Stattdessen erfolgte die Bestimmung der Größe der prävalenten und damit zugleich relevanten Zielpopulation auf Grundlage einer durch das IQWiG sowie den G-BA methodisch anerkannten Analyse von Routinedaten (136). Die Routinedaten wurden in dem früheren Nutzendossier durch den IQVIA™ Disease Analyzer ausgewertet und durch Daten der deutschen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes ergänzt (136, 138). Die aus dem Vorgehen resultierende Zielpopulation wurde in dem früheren Nutzenbewertungsverfahren in formal identischer Indikation vom G-BA übernommen (104). Im vorliegenden Dossier wurden auf dieser Grundlage weitere Adaptionen und ergänzende Kalkulationen der vorbenannten Analyse durchgeführt, um die in dem früheren Nutzenbewertungsverfahren #977 ermittelte Zielpopulation auf den aktuell verfügbaren Stand des GKV-Anteils des Jahres 2023 anzupassen.

Der Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation erfolgte auf Basis der aktuell verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamts sowie des Bundesministeriums für Gesundheit.

### 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. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. *Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations*. Lancet. 2021;397(10276):839-52.
2. Kohring C, Holstiege J, Heuer J, Dammertz L, Brandes I, Mechsner S, et al. *Endometriose in der vertragsärztlichen Versorgung – Regionale und zeitliche Trends im Zeitraum 2012 bis 2022*. Versorgungsatlas.de: 2024.
3. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose*. Stand: August 2020. Abgerufen am 20.09.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-045>.
4. Göhring J, Drewes M, Kalder M, Kostev K. *Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross-Sectional Study*. Int J Fertil Steril. 2022;16(2):85-9.
5. Abbas S, Ihle P, Koster I, Schubert I. *Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;160(1):79-83.
6. von Theobald P, Cottenet J, Iacobelli S, Quantin C. *Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data*. Biomed Res Int. 2016:3260952.
7. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. *Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study*. PLoS One. 2016;11(4):e0154227.
8. Medina-Perucha L, Pistillo A, Raventos B, Jacques-Avino C, Munros-Feliu J, Martinez-Bueno C, et al. *Endometriosis prevalence and incidence trends in a large population-based study in Catalonia (Spain) from 2009 to 2018*. Womens Health (Lond). 2022;18:17455057221130566.
9. Illum LRH, Forman A, Melgaard A, Hansen KE, Hansen SN, Nyegaard M, et al. *Temporal and regional differences in the incidence of hospital-diagnosed endometriosis: a Danish population-based study*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022;101(7):737-46.
10. Schindler A. *Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose*. Journal für Fertilität und Reproduktion. 2007;17(4):22-7.
11. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. *Estrogen Receptors and Endometriosis*. Int J Mol Sci. 2020;21(8).
12. Donnez J, Cacciottola L, Squifflet JL, Dolmans MM. *Profile of Linzagolix in the Management of Endometriosis, Including Design, Development and Potential Place in Therapy: A Narrative Review*. Drug Des Devel Ther. 2023;17:369-80.
13. Mechsner S. *Endometrioseschmerz beherrschen - Stufenschema und klinische Erfahrungen*. Der Schmerz. 2021(3).
14. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Consortium WE, et al. *The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey*. Hum Reprod. 2013;28(10):2677-85.

15. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. *The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing*. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(13).
16. Samartzis E, Imesch P, Fink D. *Pathogenese der Endometriose: Theorien und Mechanismen der Endometrioseentstehung*. 2012.
17. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. *The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair*. Arch Gynecol Obstet. 2009;280(4):529-38.
18. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. *Endometriosis still a challenge*. J Med Life. 2014;7(3):349-57.
19. Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, et al. *Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis*. Paediatr Perinat Epidemiol. 2019;33(1):19-25.
20. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. *Endometriosis*. N Engl J Med. 2020;382(13):1244-56.
21. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. *Heritability of endometriosis*. Fertil Steril. 2015;104(4):947-52.
22. Jenabi E, Khazaei S, Veisani Y. *The association between body mass index and the risk of endometriosis: A meta-analysis*. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2019;11(2):55-61.
23. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. *The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis*. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(25):446-55; quiz 56.
24. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. *Classification of endometriosis*. Yeungnam Univ J Med. 2021;38(1):10-8.
25. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. *The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(1):3-7.
26. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. *The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(7):1165-75.
27. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. *Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization*. Fertil Steril. 1996;65(2):299-304.
28. Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC, Jr., Canis M, Malinak LR, et al. *Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis*. Fertil Steril. 1997;67(5):822-9.
29. Horne AW, Missmer SA. *Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis*. Bmj. 2022;379:e070750.
30. Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. *Stage and localization of pelvic endometriosis and pain*. Fertil Steril. 1990;53(1):155-8.
31. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. *Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences*. Hum Reprod. 2012;27(12):3412-6.
32. Robert Koch Institut (RKI). *Gesundheit der Frauen in Deutschland, Kapitel 2*. Abgerufen am 19.09.2024. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/frauenbericht/02\\_Gesundheit\\_Frauen\\_Ueberblick.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/frauenbericht/02_Gesundheit_Frauen_Ueberblick.pdf?_blob=publicationFile).

33. Burghaus S, Beckmann MW. *Endometriose – gynäkologische Diagnostik und Therapie. Was sollten Schmerzmediziner\*innen wissen?* Schmerz. 2021;35(3):172-8.
34. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. *ESHRE guideline: endometriosis*. Hum Reprod Open. 2022;2022.
35. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. *Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2(2):CD009591.
36. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. Hum Reprod. 2014;29(3):400-12.
37. Krentel H. *Endometriose kommt selten allein: Begleitende Beschwerden und Krankheiten*. 2019:3-5.
38. Murphy AA. *Clinical aspects of endometriosis*. Ann N Y Acad Sci. 2002;955:1-10; discussion 34-6, 396-406.
39. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. *Diagnosis and management of endometriosis*. CMAJ. 2023;195(10):E363-E71.
40. Renner S. *Endometriose: Atiologie, Diagnostik, Therapie*. 2013.
41. Nelson AL, Ritchie JJ. *Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention*. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(1):97 e1- e6.
42. Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Geraedts K, Rauchfuss M, Wolfler MM, Haerberlin F, et al. *Fatigue - a symptom in endometriosis*. Hum Reprod. 2018;33(8):1459-65.
43. Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. *The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression-A Cohort Study*. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(10).
44. Lagana AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, et al. *Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges*. Int J Womens Health. 2017;9:323-30.
45. Onkopedia. *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. Abgerufen am 17.10.2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html>.
46. 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.
47. Ghezal-Ahmadi V, Bunk A, Tsagogiorgas C, Viergutz T, Beck G, Ghezal-Ahmadi D. *Der Einfluss einer präoperativen Eisenmangelanämie auf das Outcome nach nicht-kardiochirurgischen Risikoeingriffen*. 2022.
48. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie Leitlinie (Langversion)*. Stand: 11.04.2018. Abgerufen am 25.09.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-024>.
49. McKenna KA, Fogleman CD. *Dysmenorrhoea*. Am Fam Physician. 2021;104(2):164-70.
50. Barcikowska Z, Rajkowska-Labon E, Grzybowska ME, Hansdorfer-Korzon R, Zorena K. *Inflammatory Markers in Dysmenorrhoea and Therapeutic Options*. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(4).
51. Osayande AS, Mehulic S. *Diagnosis and initial management of dysmenorrhoea*. Am Fam Physician. 2014;89(5):341-6.

52. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. *Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries*. Fertil Steril. 2011;96(2):366-73 e8.
53. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. *The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review*. Hum Reprod Update. 2013;19(6):625-39.
54. Hill DA, Taylor CA. *Dyspareunia in Women*. Am Fam Physician. 2021;103(10):597-604.
55. Yong PJ. *Deep Dyspareunia in Endometriosis: A Proposed Framework Based on Pain Mechanisms and Genito-Pelvic Pain Penetration Disorder*. Sex Med Rev. 2017;5(4):495-507.
56. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen. S3-Leitlinie. Stand April 2015*. Abgerufen am 15.10.2024. [https://www.dggg.de/fileadmin/data/Presse/Pressemitteilungen/2015/Patientinnen\\_mit\\_Blutungsstoerungen\\_und\\_gutartigen\\_Gebaermuttererkrankungen\\_Mehr\\_Lebensqualitaet\\_dank\\_individualisierter\\_leitliniengerechter\\_Therapie/015-0701\\_S3\\_Indikation\\_und\\_Methodik\\_der\\_Hysterektomie\\_2015-08.pdf](https://www.dggg.de/fileadmin/data/Presse/Pressemitteilungen/2015/Patientinnen_mit_Blutungsstoerungen_und_gutartigen_Gebaermuttererkrankungen_Mehr_Lebensqualitaet_dank_individualisierter_leitliniengerechter_Therapie/015-0701_S3_Indikation_und_Methodik_der_Hysterektomie_2015-08.pdf).
57. 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.
58. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. *Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(1):52-7.
59. Eisenberg VH, Decter DH, Chodick G, Shalev V, Weil C. *Burden of Endometriosis: Infertility, Comorbidities, and Healthcare Resource Utilization*. J Clin Med. 2022;11(4).
60. Breintoft K, Arendt LH, Ulbjerg N, Glavind MT, Forman A, Henriksen TB. *Endometriosis and preterm birth: A Danish cohort study*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022;101(4):417-23.
61. Uccella S, Manzoni P, Cromi A, Marconi N, Gisone B, Miraglia A, et al. *Pregnancy after Endometriosis: Maternal and Neonatal Outcomes according to the Location of the Disease*. Am J Perinatol. 2019;36(S 02):S91-S8.
62. Frauenklinik - Schwerpunkt Geburtshilfe (Klinikum Stuttgart ). *Endometriose und Kinderwunsch*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.klinikum-stuttgart.de/medizin-pflege/frauenklinik-schwerpunkt-geburtshilfe/endokrinologie-kinderwunsch-diagnostik/endometriose-und-kinderwunsch#:~:text=An%20Endometriose%20erkrankte%20Frauen%20sind,Zyklus%20regulationsst%C3%B6rungen%20bei%20Endometriosepatientinnen%20h%C3%A4ufiger%20vor.>
63. Sachs MK, Leeners B. *Fertilität bei Endometriose*. Gynäkologische Endokrinologie. 2023;21(3):184-8.
64. Borges E, Jr., Braga DP, Setti AS, Vingris LS, Figueira RC, Iaconelli A, Jr. *Endometriosis Affects Oocyte Morphology in Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles?* JBRA Assist Reprod. 2015;19(4):235-40.
65. Akoum A, Al-Akoum M, Lemay A, Maheux R, Leboeuf M. *Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain*. Fertil Steril. 2008;89(6):1618-24.

66. Petresin J, Wolf J, Emir S, Müller A, Boosz AS. *Endometriosis-associated Maternal Pregnancy Complications – Case Report and Literature Review*. 2016(17.10.2024).
67. Kohl Schwartz AS, Wolfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haeberlin F, Eberhard M, et al. *Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages*. *Fertil Steril*. 2017;108(5):806-14 e2.
68. Hunsche E, Gauthier M, Witherspoon B, Rakov V, Agarwal SK. *Endometriosis Symptoms and Their Impacts on the Daily Lives of US Women: Results from an Interview Study*. *Int J Women's Health*. 2023;15:893-904.
69. European Medicines Agency (EMA). *Yselty® EPAR-Produktinformation, Stand: November 2024*. Abgerufen am 29.11.2024.
70. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. *Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis*. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82.
71. Mechsner S. *Endometriosis, an Ongoing Pain-Step-by-Step Treatment*. *J Clin Med*. 2022;11(2).
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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)*. Abgerufen am 9.10.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-733/2022-02-17\\_Geltende-Fassung\\_Relugolix\\_E\\_N\\_D-721.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-733/2022-02-17_Geltende-Fassung_Relugolix_E_N_D-721.pdf).
73. 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 16.09.2024. [https://www.iqwig.de/download/v21-08e\\_ausmass-der-hysterektomie-bei-endometriose-und-oder-adenomyosis-uteri\\_evidenzbericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/v21-08e_ausmass-der-hysterektomie-bei-endometriose-und-oder-adenomyosis-uteri_evidenzbericht_v1-0.pdf).
74. Braun J, Schäfer SD, Kiesel L. *Systemische Therapie der Endometriose: Alternativen zur Hormontherapie*. *Der Gynäkologe*. 2014;48(3):237-42.
75. Ratiopharm GmbH. *Fachinformation Paracetamol 500mg Tabletten, Stand: Oktober 2021*. Abgerufen am 29.10.2024. <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Paracetamol-ratiopharm%20500%20mg%20Tabletten%20-%207.pdf?pzn>.
76. Ratiopharm GmbH. *Fachinformation Ibu-ratiopharm 400 mg/600 mg/800 mg Filmtabletten. Stand Dezember 2023*. Abgerufen am 29.10.2024. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/001206>.
77. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. *The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial*. *Fertil Steril*. 2001;76(5):957-61.
78. Rösch W, Stolte M, Blum A, Bolten W, Labenz J. *Therapie und Prävention des ASS- und NSAR-Ulkus*. 1998(11.10.2024).
79. Aristo Pharma GmbH. *Fachinformation Dienogest, Stand: April 2022*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/dienogestaristo2mgtabletten.pdf>.
80. Maiorana A, Maranto M, Restivo V, Gerfo DL, Minneci G, Mercurio A, et al. *Evaluation of long-term efficacy and safety of dienogest in patients with chronic cyclic pelvic pain associated with endometriosis*. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(2):589-97.
81. Becker K, Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Moehner S, Gerlinger C, et al. *Real world data on symptomology and diagnostic approaches of 27,840 women living with endometriosis*. *Sci Rep*. 2021;11(1):20404.

82. Cetera GE, Merli CEM, Facchin F, Vigano P, Pesce E, Caprara F, et al. *Non-response to first-line hormonal treatment for symptomatic endometriosis: overcoming tunnel vision. A narrative review.* BMC Womens Health. 2023;23(1):347.
83. Berlanda N, Somigliana E, Frattaruolo MP, Buggio L, Dridi D, Vercellini P. *Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;209:67-71.
84. Nirgianakis K, Vaineau C, Agliati L, McKinnon B, Gasparri ML, Mueller MD. *Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(1):30-40.
85. Zhang P, Wang G. *Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms.* Int J Mol Sci. 2023;24(8).
86. Flores VA, Vanhie A, Dang T, Taylor HS. *Progesterone Receptor Status Predicts Response to Progestin Therapy in Endometriosis.* 2018.
87. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. *Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study.* Fertil Steril. 2016;105(3):734-43 e3.
88. Soliman A, Yang H, Du E, Wu E, Castelli-Haley J, Winkel C. *Comorbidities and Symptoms among Endometriosis Patients: A Systematic Literature Review.* 2016.
89. Uimari O, Nazri H, Tapmeier T. *Endometriosis and Uterine Fibroids (Leiomyomata): Comorbidity, Risks and Implications.* Front Reprod Health. 2021;3:750018.
90. AOK Bundesverband. *Immer weniger junge Frauen verhüten mit der klassischen Pille.* Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.aok.de/pp/bv/pm/2021-weniger-verhuetung-mit-pille/>.
91. Casper RF. *Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills.* Fertil Steril. 2017;107(3):533-6.
92. AstraZeneca. *Fachinformation Zoladex®-GYN, Stand: März 2024.* Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.fachinfo.de/pdf/005638>.
93. FERRING Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Metrelef, Stand: Juni 2015.* Abgerufen am 10.10.2024. [https://ivf-saar.de/media/download/medikamente/metrelef\\_fi\\_neu.pdf](https://ivf-saar.de/media/download/medikamente/metrelef_fi_neu.pdf).
94. Takeda GmbH. *Fachinformation Enantone® -Gyn, Stand: Juli 2022.* Abgerufen am 17.10.2024. <https://www.takeda-produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-enantone-gyn-monats-depot-375-mg-retardmikrokapseln-und-suspensionsmittel.pdf>.
95. FERRING Arzneimittel GmbH. *Fachinformation DECAPEPTYL Gyn, Stand: März 2015.* Abgerufen am 10.10.2024. <https://www.fachinfo.de/pdf/007589>.
96. Pfizer Pharma GmbH. *Fachinformation Synarela, Stand: November 2023.* Abgerufen am November 2023. <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-4287.pdf>.
97. Felberbaum R. *Gonadotrophin-releasing hormone antagonists: will they replace the agonists?* Reproductive BioMedicine. 2002.
98. McMurtry CM, Pillai Riddell R, Taddio A, Racine N, Asmundson GJ, Noel M, et al. *Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear.* Clin J Pain. 2015;31(10 Suppl):S3-11.
99. Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. *Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters.* Somatosens Mot Res. 2006;23(1-2):37-43.
100. Takeda GmbH. *Fachinformation Enantone 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand Juni 2024.* Abgerufen am 17.10.2024. <https://www.takeda->

- [produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-enantoner-monats-depot-375-mg-retardmikrokapseln-und-suspensionsmittel.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/system/files/produkt-info/fachinformation-enantoner-monats-depot-375-mg-retardmikrokapseln-und-suspensionsmittel.pdf).
101. Gemeinsamer Bundesausschluss (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/E2/NETA (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)*. Abgerufen am 19.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_Estradiol\\_Norethisteronacetat\\_D-997\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_TrG.pdf).
  102. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo®EPAR-Produktinformation, Stand: 23.02.2024*. Abgerufen am 20.09.2024. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf).
  103. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). *S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen*. Abgerufen am 29.10.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>.
  104. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)*. Abgerufen am 04.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6612/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_Estradiol\\_Norethisteronacetat\\_D-997\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6612/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_BAnz.pdf).
  105. Wacharachawana S, Phaliwong P, Prommas S, Smanchat B, Bhamarapratana K, Suwannarurk K. *Recurrence Rate and Risk Factors for the Recurrence of Ovarian Endometriosis after Laparoscopic Ovarian Cystectomy*. Biomed Res Int. 2021;2021:6679641.
  106. Busacca M, Chiaffarino F, Candiani M, Vignali M, Bertulesi C, Oggioni G, et al. *Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis*. General Obstetrics and Gynecology: Gynecology. 2006;195(2).
  107. Guo SW. *Recurrence of endometriosis and its control*. Hum Reprod Update. 2009;15(4):441-61.
  108. Riley KA, Benton AS, Deimling TA, Kunselman AR, Harkins GJ. *Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial*. J Minim Invasive Gynecol. 2018;26(1):71-7.
  109. Krishnakumar S, Tambe P. *Entry complications in laparoscopic surgery*. J Gynecol Endosc Surg. 2009;1(1):4-11.
  110. Villines Z. *What is laparoscopic surgery for endometriosis?* 2022(13.09.2024).
  111. Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Henrietier C, Tuech JJ, Dennis T, Verspyck E, et al. *Long-term risk of repeated surgeries in women managed for endometriosis: a 1,092 patient-series*. Fertil Steril. 2023;120(4):870-9.
  112. IFEM Endometriose Institut. *Gynäkologische Chirurgie von Endometriose*. Abgerufen am 17.10.2024. <https://www.institutendometriose.com/de/chirurgie-de-lendometriose/chirurgie-gynecologique/>.
  113. Unlu C, Yildirim G. *Ovarian cystectomy in endometriomas: Combined approach*. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2014;15(3):177-89.

114. Cranney R, Condous G, Reid S. *An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(6):633-43.
115. Maul LV, Morrision JE, Schollmeyer T, Alkatout I, Mettler L. *Surgical therapy of ovarian endometrioma: recurrence and pregnancy rates*. Jsls. 2014;18(3).
116. Schäfer SD. *Operative Therapie der Endometriose und ihre Risiken*. Abgerufen am 17.10.2024. <https://www.springermedizin.de/infertilitaet/fertilitaet-und-kinderwunsch/operative-therapie-der-endometriose-und-ihre-risiken/18305616>.
117. 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.
118. 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.
119. 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 11.10.2024. [https://www.iqwig.de/download/v21-08a\\_zugangswege-der-hysterektomie-evidenzbericht-v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/v21-08a_zugangswege-der-hysterektomie-evidenzbericht-v1-0.pdf).
120. Radosa JC, Zimmermann JSM, Kaya AC, Solomayer E-F, Radosa MP. *Lebensqualität und Sexualfunktion nach Hysterektomie aufgrund benigner uteriner Pathologien*. Abgerufen am 29.10.2024. <https://www.frauenarzt.de/index.php/heftarchiv/63-jahrgang-2022/frauenarzt-12-22>.
121. Coxon L, Evans E, Vincent K. *Endometriosis - a painful disease*. Curr Opin Anaesthesiol. 2023;36(5):595-601.
122. Iglesia CB, Smithling KR. *Pelvic Organ Prolapse*. Am Fam Physician. 2017;96(3):179-85.
123. Donnez J, Dolmans MM. *Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review*. J Clin Med. 2021;10(5):1085.
124. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *Clinical Study Report - A Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study to assess the efficacy and safety of linzagolix in subjects with moderate to severe endometriosis-associated pain*. Stand: 31.05.2023. 2023.
125. Kissei Pharmaceutical Co. L. *Clinical Study Report - A double-blind, randomized, extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain*. Stand: 10.10.2023. 2023.
126. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Glossar: Gebährfähiges Alter*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebaerfaehiges-alter.html>.
127. Gemeinsamer Bundesausschluss (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*. Abgerufen am 19.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4955/2018-04-19\\_SiZu-R\\_Sicherstellungszuschlaege\\_Aenderung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4955/2018-04-19_SiZu-R_Sicherstellungszuschlaege_Aenderung_TrG.pdf).
128. ObsEva. *Clinical Study Report - A Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study to assess the efficacy and safety of linzagolix in subjects with moderate to severe endometriosis-associated pain*. 2021.

129. Harder C, Velho RV, Brandes I, J. S, Mechsner S. *Assessing the true prevalence of endometriosis\_a narrative review of literature data*. Int J Gynecol Obstet. 2024.
130. Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, et al. *Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women*. J Obstet Gynaecol Can. 2020;42(7):829-38.
131. Mirkin D, Murphy-Barron C, Iwasaki K. *Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis*. J Manag Care Pharm. 2007;13(3):262-72.
132. Christ JP, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. *Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015*. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(5):500 e1- e9.
133. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahnert N, Kamdar N, Morgan DM, et al. *Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain*. Obstet Gynecol. 2016;127(6):1045-53.
134. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. *Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members*. BJOG. 2018;125(1):55-62.
135. Ramm-Fischer AM, C.,. *Endometriose*. Abgerufen am 10.10.2024. <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/endometriose#Epidemiologie>.
136. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Endometriose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand November 2021*. Abgerufen am 26.09.2024. [https://www.iqwig.de/download/a23-117\\_relugolix-estradiol-norethisteronacetat\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-117_relugolix-estradiol-norethisteronacetat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
137. Kohring C, Akmatov MK, Holstiege J, Brandes I, Mechsner S. *The incidence of endometriosis, 2014–2022. An analysis of nationwide claims data from physicians in private practice*. 2024(27.09.2024).
138. Gedeon Richter Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryego®). Modul 3B. Symptomatische Behandlung der Endometriose*. Abgerufen am 04.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7217/2023\\_11\\_23\\_Modul3B\\_Relugolix.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7217/2023_11_23_Modul3B_Relugolix.pdf).
139. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *ICD-10-GM Version 2024. Kapitel XIV: Nichtentzündliche Krankheiten des weiblichen Genitaltraktes (N80-N98)*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/block-n80-n98.htm>.
140. Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. *Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study*. BMC Womens Health. 2014;14:123.
141. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/deutsche-nichtdeutsche-bevoelkerung-nach-geschlecht-deutschland.html>.
142. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt. Stand: 7. Mai 2024*. Abgerufen am 9.10.2024. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
143. Theramex Ireland Limited. *Herleitung des epidemiologischen Modells*. 2024.

### 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 3-8 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 3-8: 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 symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	Kontinuierlich 1x täglich 200 mg, oral	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
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 zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### **Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel**

Die Angaben in Tabelle 3-8 entstammen der aktuellen Version der Produktinformation von Linzagolix (1). Linzagolix wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde. Bei Linzagolix handelt es sich um eine kontinuierlich anzuwendende Therapie mit einer empfohlenen Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet von 200 mg täglich. Für die Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

**Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 25.09.2024 gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung: 2024-B-183) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA wie folgt bestimmt:

*„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von:*

- *Dienogest*
- *GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)*
- *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
- *Operativen Maßnahmen.“*

Unter den operativen Maßnahmen sind die vollständige oder teilweise Resektion/Exzision der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Endometrioseläsionen, eine Hysterektomie und eine Zystektomie der Endometriome zu berücksichtigen.

Die vom G-BA bestimmte zVT setzt sich somit aus medikamentösen und operativen Maßnahmen zusammen, unter Berücksichtigung obig benannter Faktoren wie Vortherapie, möglicher Organdestruktionen und Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde. Die jeweilige Therapieform oder Maßnahme ist zudem nach Abwägung von Nutzen-Risiko und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen zu wählen (2). Die Versorgungsrealität zeigt entsprechend, dass eine Patientin im Laufe eines Jahres mehrere Behandlungsoptionen in Anspruch nehmen kann, so geht auch aus der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Endometriose hervor, dass ein prä- oder postoperativer Einsatz medikamentöser Optionen ergänzend zu invasiven, operativen Eingriffen herangezogen werden kann, während ein Wechsel zwischen medikamentösen Optionen in Abhängigkeit fehlender oder nachlassender Wirksamkeit oder nach dem Auftreten spezifischer Nebenwirkungen oder Präferenzänderungen möglich ist (2). Die Art der Behandlung und somit auch die Behandlungskosten sind daher patientenindividuell unterschiedlich zu betrachten. Aus diesem Grund werden nachfolgend nur die Kosten der Therapie mit Linzagolix angegeben, von einer Quantifizierung der Kosten der zVT-Optionen wird abgesehen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: 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 symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	Kontinuierlich 1x täglich 200 mg, oral	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organstrukturen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde.	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	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 3-10 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 3-10: 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 (Yseltly®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	365	1x täglich 200 mg, oral	73.000 mg bzw. 73,0 g
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
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 zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; mg: Milligramm.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 Angaben in Tabelle 3-10 entstammen der aktuellen Version der Produktinformation von Linzagolix (1). Die empfohlene Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix ist 200 mg täglich. Bei einer kontinuierlichen und täglichen Anwendung ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patientin von 73.000 mg bzw. 73,0 g.

***Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Die Anwendung der medikamentösen und operativen Optionen der zVT in der Endometriose ist patientenindividuell unterschiedlich und hängt unter anderem von der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde und der Patientenpräferenz, sowie Abwägung der Nutzen-Risiko-Bilanz sowie individueller Kontraindikationen ab. Der Jahresverbrauch der zVT-Optionen ist dementsprechend patientenindividuell unterschiedlich und wird nicht quantifiziert.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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 (Yselyt <sup>®</sup> )	Yselyt <sup>®</sup> 100 mg, 28 Filmtabletten (N1); PZN: 18105892 AVP: 115,50 €	107,73 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 5,77 € <sup>b</sup> ]
	Yselyt <sup>®</sup> 100 mg, 3x28 Filmtabletten; PZN: 18105917 AVP: 323,86 €	304,56 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 17,30 € <sup>b</sup> ]
	Yselyt <sup>®</sup> 200 mg, 28 Filmtabletten (N1); PZN: 18105900 AVP: 115,50 €	107,73 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 5,77 € <sup>b</sup> ]
	Yselyt <sup>®</sup> 200 mg, 3x28 Filmtabletten; PZN: 18105923 AVP: 323,86 €	304,56 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 17,30 € <sup>b</sup> ]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde.	Patientenindividuell unterschiedlich	

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
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 Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; z. B.: zum Beispiel.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels in Tabelle 3-11 wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01. Dezember 2024 entnommen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden 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

Linzagolix ist grundsätzlich in zwei Packungsgrößen verfügbar. Für die nachfolgende Ermittlung der Arzneimittelkosten wurde die Packungsgröße mit 3x28 Filmtabletten berücksichtigt.

### 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 3-12 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 3-12: 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 symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Verabreichung einer ABT	1	365

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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Eine patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde.	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

#### Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entstammen der aktuellen Produktinformation von Linzagolix (1). Gemäß der aktuellen Produktinformation von Linzagolix entspricht die empfohlene Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels 200 mg täglich zusammen mit einer hormonellen ABT (1). Die in den Zulassungsstudien von Linzagolix zur Behandlung der Endometriose eingesetzte ABT, bestehend aus 1 mg E2 und 0,5 mg NETA, soll einmal täglich angewendet werden, was bei einer kontinuierlichen Anwendung zu 365 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr führt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: 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 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß der aktuellen Produktinformation von Linzagolix entspricht die empfohlene Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels 200 mg täglich zusammen mit einer hormonellen ABT (1). Die in den Zulassungsstudien von Linzagolix zur Behandlung der Endometriose eingesetzte ABT, bestehend aus 1 mg E2 und 0,5 mg NETA, soll einmal täglich angewendet werden, was bei einer kontinuierlichen Anwendung zu 365 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr führt.

Die ABT bestehend aus 1 mg E2 und 0,5 mg NETA ist als Fixkombination erhältlich. Für die GKV fallen pro Packung mit 84 Tabletten Kosten in Höhe von 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 der ABT in Höhe von 0,40 € pro Tag (= 33,35 €/84 Tabletten). Die Angaben zum Festbetrag/AVP und zur Höhe der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte beziehen sich auf die Fixkombination Activelle (PZN: 00080536) und wurden der Lauer-Taxe mit Stand zum 01. Dezember 2024 entnommen.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patientin pro Jahr in Euro</b>
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Linzagolix (Yselty®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Verabreichung einer ABT	144,91 € <sup>a</sup>

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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
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 zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Die Berechnung der Kosten der ABT pro Patientin pro Jahr ergibt sich aus den Kosten für die GKV pro Verabreichung einer ABT (= 33,35/84) multipliziert mit der maximalen Anzahl (365) Behandlungstage pro Jahr (= 33,35 €/84*365).</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patientin pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Linzagolix (Yselty®)	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	1.323,39 € <sup>a</sup>	144,91 € <sup>a</sup>	-	1.323,39 € <sup>a</sup>
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
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 zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>a: Für die Berechnung der Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die exakte Packungsanzahl pro Jahr verwendet, für die Kosten der hormonellen ABT wurden die Kosten für eine tägliche Behandlung mit E2/NETA, entsprechend der Verwendung in den zulassungsbegründenden Studien, herangezogen.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 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 mit symptomatischer Endometriose, deren Endometriose bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde (1). Mit Linzagolix steht betroffenen Frauen nun ein Präparat zur Verfügung, welches die Endometriose und die damit einhergehenden Symptome kausal und langfristig behandelt. Dabei werden insbesondere mit Endometriose assoziierte Schmerzen, wie Dysmenorrhoe, nicht-mentstrueller Beckenschmerz, Dyspareunie und Dyschezie, welche für die Patientinnen äußerst belastende Symptome darstellen, gemindert und somit die Lebensqualität verbessert. Linzagolix weist zudem eine gute Verträglichkeit auf.

#### ***Kontraindikationen***

Zu den Kontraindikationen finden sich in der Fachinformation von Yselty® folgende 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

Ein wesentlicher Einfluss der genannten Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile ist nicht zu erwarten, zumal diese auch bei weiteren medikamentösen Therapieoptionen bestehen.

#### ***Therapieabbrüche***

In den zulassungsrelevanten Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 traten nur eine geringe Anzahl an Therapieabbrüchen auf. Daher ist nicht davon auszugehen, dass Therapieabbrüche einen signifikanten Einfluss auf die Versorgungsanteile haben werden.

### ***Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich***

Die medikamentöse symptomatische Behandlung der Endometriose erfolgt i. d. R. im ambulanten Versorgungsbereich, sodass Verordnungen medikamentöser Endometriose-Therapien im stationären Bereich nur eine untergeordnete Rolle spielen. Besondere Anforderungen an die Handhabung von Linzagolix bestehen nicht, sodass von einer primär ambulanten Versorgung mit Linzagolix ausgegangen wird.

### ***Versorgungskontext und Präferenzen der Patientinnen***

Operative Behandlungsmethoden, wie eine Hysterektomie, Zystektomie der Endometriome oder Resektion/Exzision/Ablation der Endometrioseherde, sind ein bedeutender Bestandteil der Behandlung der Endometriose. Diese Eingriffe sind allerdings mit nicht unerheblichen Risiken und Langzeitfolgen verbunden. Ob diese Behandlungsmethoden für die jeweilige Patientin geeignet sind, ist von vielen Faktoren, wie Lokalisation und Ausprägung der Endometrioseherde, möglicher Organdestruktion, aber auch von der Präferenz der Patientin abhängig (2, 3). Vor allem ein noch bestehender Kinderwunsch der Patientin stellt eine eindeutige Kontraindikation gegen eine Hysterektomie dar (4).

Die Anwendung von Dienogest ist gemäß Zulassung nicht hinsichtlich bestimmter Symptome oder Vortherapien der Endometriose eingeschränkt. Es handelt sich damit um die in Deutschland derzeit einzig zugelassene medikamentöse Erstlinien-Therapie der Endometriose. Dienogest wird entsprechend regelhaft als erste medikamentöse Therapieoption zur symptomatischen Behandlung einer Endometriose empfohlen und eingesetzt (2, 5). Da davon ausgegangen werden kann, dass ein Großteil der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mit Dienogest behandelt wurde und diese Behandlung aufgrund eines unzureichenden Therapieansprechens, einer Rezidivierung der Erkrankung oder aufgrund von Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder der Patientenpräferenz abbrechen musste, kommt Dienogest nur noch für einen sehr kleinen Teil der Patientinnen in vorliegendem Anwendungsgebiet in Betracht. Der Einsatz von Dienogest für die Versorgung bereits vortherapierter Endometriose-Patientinnen wird somit als von untergeordneter Relevanz betrachtet (2, 5, 6).

Aufgrund der eingeschränkten Zulassung auf ein definiertes Patientenkollektiv, der begrenzten Anwendungsdauer und dem bedeutsamen Nebenwirkungsprofil, kommt den GnRH-Rezeptoragonisten in der klinischen Versorgung der Patientinnen mit Endometriose eine untergeordnete Rolle zu (2, 7). Dies spiegelt sich in den seit dem Jahr 2010 rückläufigen und auf sehr niedrigem Niveau liegenden Verordnungen von GnRH-Rezeptoragonisten in der Endometriose-Therapie wider, welche sich bereits im Jahr 2019 auf nur noch 2,0 % der therapeutischen Verordnungen beliefen (8). Zudem ist davon auszugehen, dass durch die Verfügbarkeit langfristig einsetzbarer GnRH-Rezeptorantagonisten der Verordnungsanteil der GnRH-Rezeptoragonisten und deren Stellenwert in der Versorgung von Endometriose-Patientinnen weiter abnimmt (9).

Mit Relugolix/E2/NETA befindet sich derzeit eine langfristig einsetzbare, feste Kombinationstherapie aus einem GnRH-Rezeptorantagonisten und der hormonellen ABT E2/NETA auf dem Markt. Der Einsatz eines GnRH-Rezeptorantagonisten zusammen mit einer fixierten ABT

(-Dosierung) ist jedoch unzureichend, um bspw. patienten-individuell einen therapeutisch optimalen Östrogen-Spiegel zu erreichen. Hierdurch kann die Fixkombination Relugolix/E2/NETA allein nicht allen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine langfristig wirksame medikamentöse Behandlung ermöglichen.

Insgesamt ist aufgrund der hohen Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix und dem Bedarf nach weiteren kausalen, langfristig einsetzbaren sowie wirksamen medikamentösen Therapien zur patientenindividuellen, bestmöglichen Behandlung der vorbehandelten, symptomatischen Endometriose davon auszugehen, dass Linzagolix diesen Bedarf adressieren und einen relevanten Anteil in der Versorgung spielen wird. Patientinnen, die derzeit mit einer der bestehenden medikamentösen Therapieoptionen oder durch chirurgische Eingriffe behandelt werden, können künftig insbesondere aufgrund der bestehenden Therapielimitationen zu einer Therapie mit Linzagolix wechseln. Eine quantitative Abschätzung des Versorgungsanteils ist derzeit nicht möglich, relevante Einschränkungen hinsichtlich der Anwendbarkeit von Linzagolix sind derzeit nicht zu erwarten.

*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 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 operativen Behandlungen, die weiterhin für diejenigen Patientinnen derzeit als eine Option mit hohen Limitationen bestehen bleibt, wenn keine der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien geeignet erscheint oder ausreichend wirksam ist. Ein genauer Anteil lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht quantifizieren.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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 den Produkt- und Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und den Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ABT wurden der Lauer-Taxe (Datenstand: 01. Dezember 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® EPAR-Produktinformation*, Stand: November 2024. Abgerufen am 29.11.2024.
2. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose*. Stand: August 2020. Abgerufen am 20.09.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-045>.
3. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. *Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis*. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82.
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen. S3-Leitlinie*. Stand April 2015. Abgerufen am 15.10.2024. [https://www.dggg.de/fileadmin/data/Presse/Pressemitteilungen/2015/Patientinnen\\_mit\\_Blutungsstoerungen\\_und\\_gutartigen\\_Gebaermuttererkrankungen\\_Mehr\\_Lebensqualitaet\\_dank\\_individualisierter\\_leitliniengerechter\\_Therapie/015-0701\\_S3\\_Indikation\\_und\\_Methodik\\_der\\_Hysterektomie\\_2015-08.pdf](https://www.dggg.de/fileadmin/data/Presse/Pressemitteilungen/2015/Patientinnen_mit_Blutungsstoerungen_und_gutartigen_Gebaermuttererkrankungen_Mehr_Lebensqualitaet_dank_individualisierter_leitliniengerechter_Therapie/015-0701_S3_Indikation_und_Methodik_der_Hysterektomie_2015-08.pdf).
5. Aristo Pharma GmbH. *Fachinformation Dienogest*, Stand: April 2022. Abgerufen am 9.10.2024. <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/dienogestaristo2mgtabletten.pdf>.
6. AOK Bundesverband. *Immer weniger junge Frauen verhüten mit der klassischen Pille*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.aok.de/pp/bv/pm/2021-weniger-verhuetung-mit-pille/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschluss (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/E2/NETA (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)*. Abgerufen am 19.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_Estradiol\\_Norethisteronacetat\\_D-997\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_TrG.pdf).
8. Göhring J, Drewes M, Kalder M, Kostev K. *Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross-Sectional Study*. *Int J Fertil Steril*. 2022;16(2):85-9.
9. Römer T. *Relugolix-Kombinationstherapie: eine innovative Option in der medikamentösen Endometriosebehandlung - Studiendaten und Experten-Konsensus*. *Frauenarzt*. 2024.

### 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 Yselyt<sup>®</sup> entnommen (Stand: November 2024) und für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Dosierung von Linzagolix (200 mg mit gleichzeitiger ABT) beschrieben (1). Das Arzneimittel Yselyt<sup>®</sup> enthält den GnRH-Rezeptorantagonisten Linzagolix.

Yselyt<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“ (1).

#### **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 Knochenmineraldichte (*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)

### *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 gleichzeitiger 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

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

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 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 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-Bliesterpackung mit 14 Filmtabletten pro Bliesterpackung. Packungsgröße mit 28 Filmtabletten (zwei Bliesterpackungen mit je 14 Filmtabletten) oder 84 Filmtabletten (sechs Bliesterpackungen 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 für das Inverkehrbringen als obligaten Teil der Zulassung von Linzagolix beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand: November 2024) (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 Anforderungen 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 (MAH) 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 für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### **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 D der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Stand: November 2024) (1).

#### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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 einer wesentlichen Änderung 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 bedeutsamem 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 für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Dosierung von Linzagolix (200 mg mit gleichzeitiger ABT) (2).

#### Zusammenfassende Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Tabelle 3-16: Zusammenfassende Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

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

#### Zusammenfassende Beschreibung bedeutsamer und potenzieller Risiken

Tabelle 3-17: Wichtiges identifiziertes Risiko: Abnahme der Knochenmineraldichte

Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel	<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 (mit gleichzeitiger ABT):</i></p> <p>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.</p> <p>Obwohl die BMD-Veränderungen in allen Gruppen insgesamt klinisch nicht relevant waren, wurde beobachtet, dass das Ausmaß des BMD-Rückgangs in der</p>
--	---

	<p>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).</p> <p>Außerdem gab es insgesamt 24 Wochen nach Behandlungsabbruch in Woche 52 in beiden Gruppen Anzeichen für eine Erholung der BMD.</p> <p>In den Phase-3-Studien war der Verlust der BMD nach 6 Monaten bei der Dosis von 200 mg + ABT bei Endometriose-Patientinnen minimal, geringer als zuvor bei UF-Patientinnen berichtet und ähnlich wie bei anderen oralen GnRH-Rezeptorantagonisten. Wichtig ist, dass sich die Rate der BMD-Veränderung zwischen Monat 6 und Monat 12 verlangsamte oder stabilisierte, was auf ein nichtlineares Muster des BMD-Verlusts hindeutet. Es gibt keine Hinweise auf ein unmittelbares Frakturrisiko im Zusammenhang mit der Behandlung mit Linzagolix.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine verminderte BMD gehören ein niedriges Körpergewicht/ein niedriger BMI, chronischer Alkohol- und/oder Tabakkonsum, eine familiäre Vorgeschichte von Osteoporose, Hypogonadismus oder der chronische Gebrauch von Medikamenten, die die Knochenmasse verringern können, wie Glukokortikoide und Antikonvulsiva. Die Einnahme von Linzagolix kann bei diesen Patienten zu einer weiteren Verringerung der BMD beitragen.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <p><u>Aufnahme in die Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</li> <li>• Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Aufnahme in die Gebrauchsinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von YSELTY beachten?</li> <li>• Abschnitt 3: Wie ist YSELTY einzunehmen?</li> <li>• Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen</li> </ul>

	<i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>YSELTYPASS</li> </ul>

Tabelle 3-18: Wichtiges potenzielles Risiko: Adenokarzinom 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 Adenokarzinomen des Endometriums und der Brustdrüse als bei mittlerer Dosis (50 mg/kg/Tag) beobachtet; diese höhere Inzidenz von Adenokarzinomen des Endometriums und der Brustdrüse wurde als zufällig beurteilt.</p> <p>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. Daher wird das „Adenokarzinom des Endometriums und der Brustdrüse“ nur vorsichtshalber als wichtiges potenzielles Risiko aufgeführt.</p> <p>Während der klinischen Studien wurde unter Behandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT ein Fall von Brustkrebs diagnostiziert (PRIMROSE-Studie zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen), der als nicht im Zusammenhang mit der Linzagolix-Behandlung eingestuft wurde.</p> <p>Unter Linzagolix 200 mg + ABT wurden in den Phase-3- Studien zur Behandlung der Endometriose keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Krebs gemeldet.</p> <p>Zu den Risiken der ABT zählen auch Karzinome des Endometriums und der Brustdrüse. Die Anwendung der ABT ist bei Frauen mit bekanntem, ehemaligem oder vermutetem Brustkrebs und östrogenabhängigen bösartigen Tumoren sowie unbehandelter Endometriumhyperplasie kontraindiziert. Im Rahmen des Linzagolix-Programms gab es bisher keine Hinweise darauf, dass diese Erkrankungen, falls sie während der Behandlung auftreten, durch Linzagolix verschlimmert werden.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren oder Risikogruppen identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <p><u>Aufnahme in die Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>YSELTYPASS</li> </ul>

Tabelle 3-19: Wichtiges potenzielles Risiko: QT-Intervall-Verlängerung

Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel	<p>In der Studie 17-OBE2109-001 (QTc-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 &gt; 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: <i>Torsade de pointes</i>, 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 <math>\leq</math> 453 ms bei allen Bewertungen).</p> <p>Die Ergebnisse der EKG-Messungen in den Phase-3-Studien bei Probanden mit Endometriose entsprachen denen, die zuvor bei Probanden mit Uterusmyomen beobachtet wurden, und gaben keinen Anlass zu Sicherheitsbedenken. In keiner der Phase-3-Studien, einschließlich der Verlängerungsstudien, bei Probanden mit Endometriose wurden QTcF-Verlängerungen &gt; 500 ms beobachtet.</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> <p><u>Aufnahme in die Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften</li> <li>• Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften</li> </ul> <p><u>Aufnahme in die Gebrauchsinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von YSELTY beachten?</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• YSELTY PASS</li> </ul>

Tabelle 3-20: Wichtiges potenzielles Risiko: Embryo-Fetale-Toxizität

Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In den Phase-3-Studien bei Frauen mit Endometriose wurden 4 Schwangerschaften (0,7 %) gemeldet. Eine der 4 Schwangerschaften trat während der Nachbeobachtungszeit nach der Behandlung auf.</p> <p>Da die Exposition schwangerer Frauen gegenüber Linzagolix begrenzt ist, sind die Auswirkungen auf die menschliche Schwangerschaft nicht bekannt.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>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.</p> <p>Schwangerschaftstests sollten durchgeführt werden, wenn eine Schwangerschaft vermutet wird, und Linzagolix sollte abgesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <p><u>Aufnahme in die Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</li> <li>• Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul> <p><u>Aufnahme in die Gebrauchsinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von YSELTY beachten?</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• YSELTY PASS</li> </ul>

Tabelle 3-21: Wichtiges potenzielles Risiko: Lebertoxizität

Vorhandene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Risiko und Arzneimittel	<p>Erhöhungen der Leberfunktionstests (LFT) sind möglicherweise ein Klasseneffekt von GnRH-Rezeptorantagonisten, 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 der <i>Hy's Law</i> erfüllen, bzw. über eine bestätigte Lebertoxizität bei mit Linzagolix behandelten Patientinnen gemeldet.</p> <p>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 levels</i>), des Fehlens histologischer Leberbefunde und der Bestätigung der Reversibilität nach behandlungsfreien Erholungsphasen als wenig bedenklich eingestuft wurden.</p> <p><b>Phase-3 Studien (UF):</b></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 &gt; 3x ULN war gering, und keine der Erhöhungen war mit einem Bilirubinanstieg &gt; 2 ULN und/oder einem INR (<i>International normalized ratio</i>)-Anstieg &gt; 1,5 ULN verbunden; d. h. kein Fall erfüllte die Kriterien der <i>Hy's Law</i>.</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>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine Risikofaktoren und Risikogruppen wurden identifiziert.

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <p><u>Aufnahme in die Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Aufnahme in die Gebrauchsinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von YSELTYP beachten? Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• YSELTYP PASS</li> </ul>

Tabelle 3-22: Fehlende Information: Abnahme der Knochenmineraldichte bei fortgesetzter Behandlung > 12 Monaten für Linzagolix 200 mg mit gleichzeitiger ABT

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <p><u>Aufnahme in die Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</li> <li>• Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Aufnahme in die Gebrauchsinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von YSELTYP beachten?</li> <li>• Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Maßnahmen zur Risikominimierung.</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• YSELTYP PASS</li> </ul>

*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 bedeutsamem 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 bedeutsamem 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 Fachinformation von Yselty® (Stand: November 2024) (1) und der aktuellen Zusammenfassung des *Risk Management Plans* (Stand: Februar 2024) (2) 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® EPAR-Produktinformation*, Stand: November 2024. Abgerufen am 29.11.2024.
2. Theramex Ireland Limited. *EU Risk Management Plan (RMP) for YSELTLY (linzagolix)*. Stand: Februar 2024. 2024.

### 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 3-23: 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“	nein.

Abkürzungen: BMD: Knochenmineraldichte; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die aktuelle Produktinformation von Linzagolix hat den Stand November 2024 (1).

*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 Patientengruppen.*

*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® EPAR-Produktinformation*, Stand: November 2024. Abgerufen am 29.11.2024.