



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Linzagolix (Uterusmyom)

Vom 6. März 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	17
4.	Verfahrensablauf .....	17
5.	Beschluss .....	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>25</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	25
2.	Bewertungsentscheidung .....	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2	Nutzenbewertung .....	25
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>26</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme von Theramex Ireland Limited.....	33

5.2	Stellungnahme des Hr. Prof. Dr. med. Renner .....	44
5.3	Stellungnahme des Hr. Prof. Dr. med. Römer.....	52
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	57
	Anlagen .....	61
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	61
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Linzagolix am 15. September 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 6. September 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers

des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Linzagolix nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linzagolix (Yselyt) gemäß Fachinformation**

Yselyt wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.03.2025):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von:
  - einer symptomorientierten Behandlung:
    - Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
    - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhö) ausreichend ist.)
  - invasiven Behandlungsoptionen

---

<sup>1</sup>Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Linzagolix sind zur Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome Relugolix/Estradiol (E2) / Norethisteronacetat (NETA) und GnRH-Analoga sowie zur symptomatischen Behandlung starker menstrueller Blutungen Gestagene (Chlormadinon, Levonorgestrel) und Tranexamsäure zugelassen.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommen invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie oder die (perkutane Transkatheter)-Embolisation infrage, die jedoch nicht für alle Patientinnen eine Option darstellen. Es wird darauf hingewiesen, dass die perkutane Transkatheterembolisation gesichert nur im stationären Bereich erbringbar ist.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss nach §35a SGB V zu Relugolix/E2/NETA vom 17. Februar 2022 vor. Gemäß § 137h SGB V wurde eine Bewertung der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus“ durchgeführt. Der Nutzen der Methode wurde mit Beschluss vom 16. März 2017 als noch nicht hinreichend belegt erachtet.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Der Befund „Uterusmyom“ allein stellt für sich noch keine behandlungsbedürftige Erkrankung dar. Die Indikation zur Behandlung ergibt sich aus der Art und Schwere der Symptome und der Belastung der Patientinnen durch die Symptome.

Stehen einzelne Symptome im Vordergrund, kann die symptomatische, medikamentöse Behandlung ausreichend sein. Invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation können hingegen je nach Lage, Größe und Komplexität der Myome einen kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellen. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie hingegen keine Option. Insgesamt sind die invasiven Verfahren mit möglichen Eingriff assoziierten Komplikationen und Risiken (wie z.B. der Beeinträchtigung der Fertilität bei einer Myomektomie) verbunden und kommen nicht für alle Patientinnen in Frage. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei den organerhaltenden invasiven Verfahren wiederholte Behandlungen notwendig sein können.

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

Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterin Systems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zugelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterin System stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.

Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Therapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter

Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.

Seit kurzem ist der GnRH-Antagonist Relugolix/E2/NETA explizit zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen zugelassen. Mit dem Beschluss vom 17. Februar 2022 wurde für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, für diese Wirkstoffkombination ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Hingegen konnte kein Zusatznutzen abgeleitet werden für Patientinnen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist.

Vor dem Hintergrund der Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren und der stark limitierten Verfügbarkeit medikamentöser Optionen im Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass Relugolix/E2/NETA in der Versorgungspraxis inzwischen einen relevanten Stellenwert eingenommen hat.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten), die nur für die präoperative Situation zugelassen sind, und die Tranexamsäure, die primär als Akuttherapie bei starken Blutungen eingesetzt wird, kommen hingegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mittelschweren bis schweren Symptomen von Uterusmyomen eine individualisierte Therapie unter Auswahl einer symptomorientierten Behandlung (Relugolix/E2/NETA und Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zwischen den verschiedenen Therapieoptionen auswählen können. Die Therapieentscheidung erfolgt dabei für jede Person individuell; im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere unter Berücksichtigung der Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde der Wirkstoff Ulipristalacetat für symptomatische Patientinnen mit Uterusmyomen als eine mögliche Therapieoption im Rahmen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Aufgrund der Rücknahme der europäischen Zulassung des Arzneimittels Esmya am 18. Juli 2024 kommt Ulipristalacetat jedoch nicht mehr als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Linzagolix wie folgt bewertet:

Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen liegen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus konnte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen seiner systematischen Recherche keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren.

Die Daten der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2, in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, wurden jedoch ergänzend im Dossier dargestellt. Während der gesamten Studienphase war der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G BA aufgeführten Behandlungsoptionen verboten. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist damit für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Yselyt mit dem Wirkstoff Linzagolix. Linzagolix wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl einer symptomorientierten Behandlung mit Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat oder Gestagenen (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der Menorrhagie, Hypermenorrhö ausreichend ist) sowie invasiven Behandlungsoptionen bestimmt.

Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen konnte der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren.

In den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2, in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, war während der gesamten Studienphase der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführten Behandlungsoptionen verboten. Auf Basis dieser Studien kann daher ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgeleitet werden.

In der Gesamtschau ist somit für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben aus dem Beschluss des Nutzenbewertungsverfahrens zu der Wirkstoffkombination Relugolix/E2/NETA vom 17. Februar 2022 zugrunde gelegt. Sowohl bei den vom pharmazeutischen Unternehmer in diesem Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Patientenzahlen als auch bei denen aus dem Beschluss zu Relugolix/E2/NETA liegen Unsicherheiten vor. Da jedoch im vorliegenden Verfahren weitere methodische Unklarheiten bestehen, deren Ausmaß nicht zu quantifizieren ist, stellt die vorgelegte Berechnung keine bessere Schätzung im Vergleich zu Relugolix/E2/NETA dar. Deshalb wird der Unsicherheit insgesamt durch die breitere Spanne im vorherigen Verfahren in höherem Maße Rechnung getragen. Die in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 17. Februar 2022 beschriebenen Kritikpunkte hinsichtlich der Schätzung der Patientenzahl bleiben bestehen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yselyt (Wirkstoff: Linzagolix) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselyt-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselyt-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Linzagolix sollte durch in der Therapie von Patientinnen mit Gebärmuttermyomen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Das Intrauterinpressar mit dem Wirkstoff Levonorgestrel darf laut Fachinformation (Levosert, Stand Jul 2024) in der Indikation Hypermenorrhö für bis zu 5 Jahre im Körper verbleiben.

Laut Fachinformation kann Linzagolix zusammen mit einer Add Back Therapie bestehend aus 1 mg Estradiol (E2) und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) eingesetzt werden. Bei Frauen, bei denen eine Add Back Therapie nicht empfohlen wird oder die eine Hormontherapie

vermeiden möchten, können zeitlich unbegrenzt 100 mg einnehmen. Die Einnahme von 200 mg ohne Add Back Therapie ist auf einen Zeitraum von 6 Monaten begrenzt. Ein Absetzen der Therapie nach diesem Zeitraum von 6 Monaten wird nicht als Regelfall erachtet und wird daher in der Berechnung der Kosten nicht berücksichtigt.

### Kosten der invasiven Behandlungsmethoden

Als invasive Behandlungsoptionen kommen die Hysterektomie, die Myomektomie oder die (perkutane Transkatheter)-Embolisation infrage. Die perkutane Transkatheterembolisation ist gesichert nur im stationären Bereich erbringbar. Die operativen Eingriffe Hysterektomie und Myomektomie können sowohl ambulant als auch stationär erbracht werden, jedoch erfolgen diese vorwiegend stationär. Die Kostendarstellung erfolgt exemplarisch anhand der im stationären Bereich (näherungsweise) anfallenden Kosten. Es wird darauf hingewiesen, dass im ambulanten Bereich abweichende Abrechnungsbedingungen und Entgelte zu berücksichtigen wären.

Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2024 (4 200 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit dem 1. Januar 2024: 230 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Linzagolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1,0	365,0
E2/NETA	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1,0	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von: einer symptomorientierten Behandlung wie Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat und Gestagene sowie invasiven Behandlungsoptionen				
symptomorientierten Behandlung				
Relugolix/E2/NETA	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1,0	365,0
Chlormadinon	an Tag 16 - 25 eines Zyklus	13,0	10,0	130,0
Levonorgestrel	1 x für bis zu 5 Jahre	1,0	1,0	1,0
<b>invasive Behandlungsoptionen</b>				
Hysterektomie	einmalig		3,3 – 3,9 (mittlere Verweildauer)	

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Myomektomie	einmalig <sup>2</sup>		2,7 - 3,6 (mittlere Verweildauer)	
Perkutan-transluminale Gefäßintervention	einmalig <sup>2</sup>		4,2 (mittlere Verweildauer)	

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Linzagolix	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365,0	365 x 100 mg
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg		365 x 200 mg <sup>3</sup>
E2/NETA	1 mg/0,5 mg	1 mg/0,5 mg	1 x 1 mg/0,5 mg	365,0	365 x 1 mg/0,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
symptomorientierten Behandlung					
Relugolix/E2/NETA	40 mg/1 mg/0,5 mg	40 mg/1 mg/0,5 mg	1 x 40 mg/1 mg/0,5 mg	365,0	365 x 40 mg/1 mg/0,5 mg
Chlormadinon	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	130,0	130 x 2 mg
	4 mg	4 mg	2 x 2 mg		260 x 2 mg
Levonorgestrel	20 µg	20 µg	20 µg	1,0	1 Intrauterin-pessar
invasive Behandlungsoptionen					
Hysterektomie	–				
Myomektomie	–				

<sup>2</sup>Behandlung kann ggf. wiederholt werden.

<sup>3</sup>Die Gabe von 200 mg Linzagolix ohne Add-back Therapie (ABT) ist gemäß Fachinformation auf unter 6 Monate beschränkt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Perkutan-transluminale Gefäßintervention	–				

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Linzagolix 100 mg	84 FTA	323,86 €	1,77 €	17,30 €	304,79 €
Linzagolix 200 mg	84 FTA	323,86 €	1,77 €	17,30 €	304,79 €
E2 1 mg/ NETA 0,5 mg <sup>4</sup>	84 FTA	37,41 €	1,77 €	2,06 €	33,58 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Relugolix 40 mg/E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	84 FTA	279,01 €	1,77 €	14,82 €	262,42 €
Chlormadinon 2 mg	100 TAB	40,15 €	1,77 €	1,60 €	36,78 €
Levonorgestrel 52 mg	1 IUP	132,10 €	1,77 €	15,28 €	115,05 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TAB = Tablette; IUP = Intrauterinpeppisar					

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2025

<sup>4</sup>Festbetrag

## Kosten der invasiven Behandlungsmethoden

Be-rechnungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver-weil-dauer [d]	DRG-Be-wertungs-relation (Haupt-abteilung)	Bundes-basisfall-wert 2024	Pflege-erlös-bewertungs-relation	Pflege-ent-gelt-wert 2024	Fallpau-schalen-erlös	Pflege-erlös	Summe Fallpau-schalen-erlös und Pflege-erlös
Hysterektomie									
2024	N07A	3,3	0,861	4 210,59 €	0,8194	250 €	3 625,32 €	676,01 €	4 301,33 €
2024	N21A	3,9	1,174	4 210,59 €	0,8172	250 €	4 943,23 €	796,77 €	5 740,00 €
Myomektomie									
2024	N23Z	3,6	1,054	4 210,59 €	0,8664	250 €	4 437,96 €	779,76 €	5 217,72 €
2024	N25Z	2,7	0,73	4 210,59 €	0,908	250 €	3 073,73 €	612,90 €	3 686,63 €
Perkutan-transluminale Gefäßintervention									
2024	N06Z	4,2	1,099	4 210,59 €	0,8117	250 €	4 627,44 €	852,29 €	5 479,73 €

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für das Einlegen und Entfernen des Intrauterinpessars mit dem Wirkstoff Levonorgestrel fallen zusätzliche Kosten an. Da das Intrauterinpessar mit dem Wirkstoff Levonorgestrel laut Fachinformation (Levosert, Stand Juli 2024) in der Indikation Hypermenorrhö für bis zu 5 Jahren im Körper verbleiben kann, werden als zusätzliche Kosten für das erste Jahr nur die Kosten für das Einlegen berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patientin pro Jahr	Kosten pro Patientin pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Levonorgestrel	Einlegen eines Pessars, intrauterin, wegen einer Krankheit GOP 08330	7,68 €	1	7,68 €

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

## Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen:

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Linzagolix (Yselty); Yselty 100 mg und 200 mg Filmtabletten; Stand: November 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 6. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Linzagolix beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Linzagolix beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Januar 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	1. November 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2025 19. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. 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)

Linzagolix (Uterusmyom)

Vom 6. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Linzagolix wie folgt ergänzt:**

## **Linzagolix**

Beschluss vom: 6. März 2025

In Kraft getreten am: 6. März 2025

BA nz AT 25.04.2025 B1

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Juni 2022):**

Yselyt wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. März 2025):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von:
  - einer symptomorientierten Behandlung:
    - Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
    - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhö) ausreichend ist.)
  - invasiven Behandlungsoptionen

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen

circa 20 160 – 100 840 Patientinnen

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yselty (Wirkstoff: Linzagolix) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselty-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yselty-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Linzagolix sollte durch in der Therapie von Patientinnen mit Gebärmuttermyomen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linzagolix	1 324,39 €
Estradiol/Norethisteronacetat	145,91 €
Gesamt:	1 324,39 € – 1 470,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
symptomorientierten Behandlung	
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat	1 140,28 €
Chlormadinon	47,81 € – 95,03 €
Levonorgestrel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	115,05 € 7,68 € 122,73 €
invasive Behandlungsoptionen	
Hysterektomie	4 301,33 € – 5 740,00 €
Myomektomie	3 686,63 € – 5 217,72 €
Perkutan-transluminale Gefäßintervention	5 479,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2025)

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. März 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 25.04.2025 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. September 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Linzagolix eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linzagolix (Uterusmyom) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linzagolix (Uterusmyom)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Linzagolix
- **Handelsname:** Yselty
- **Therapeutisches Gebiet:** Uterusmyom (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Theramex Ireland Limited

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.01.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1098)

#### Modul 1

(PDF 461,26 kB)

#### Modul 2

(PDF 655,68 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,02 MB)

#### Modul 4

(PDF 6,95 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,08 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Linzagolix (Yselty)

Yselty wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1124/>

16.12.2024 - Seite 1 von 4

## Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

### Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix:

- Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:
  - einer symptomorientierten Behandlung:
    - Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
    - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhö) ausreichend ist)
    - Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)
  - invasiven Behandlungsoptionen

Stand der Information: Oktober 2022

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.12.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 478,37 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 204,84 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.01.2025
  - Mündliche Anhörung: 27.01.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.01.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Linzagolix - 2024-09-15-D-1098*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2024 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Januar 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Linzagolix**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Theramex Ireland Limited	03.01.2025
Prof. Dr. med. Renner, Klinikverbudn Südwest	03.01.2025
Hr. Prof. Dr. med. Römer, Evangelischen Klinikum Weyertal (evk - Köln)	06.01.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.01.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Theramex Ireland Limited						
Hr. Krüger	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Landscheidt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. von Wulffen	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Wüstenberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Renner, Klinikverbudn Südwest						
Hr. Prof. Dr. Renner	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. med. Römer, Evangelischen Klinikum Weyertal (evk - Köln)						
Hr. Prof. Dr. Römer	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme von Theramex Ireland Limited

Datum	02.01.2025
Stellungnahme zu	Linzagolix (Yselty®) – Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1098; IQWiG-Berichte – Nr. 1899
Stellungnahme von	<i>Theramex Ireland Limited</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit dem 15. September 2024 steht mit Yselyt® (Wirkstoff Linzagolix) eine hormonfreie Therapieoption zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland zur Verfügung. Linzagolix ist ein oral einzunehmender <i>Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)</i>-Rezeptorantagonist, der durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren in der Adenohipophyse die Sekretion von Östrogen und Progesteron unterdrückt. Östrogen und Progesteron tragen wesentlich zur Entstehung und zum Wachstum von Uterusmyomen bei. Eine Inhibierung der Sekretion dieser Hormone spielt somit eine Schlüsselrolle in der Therapie symptomatischer Uterusmyome (1-3).</p> <p>Linzagolix ist der erste GnRH-Rezeptorantagonist, der in verschiedenen Dosierungen zugelassen ist (100 mg-Dosis zur partiellen Östrogensuppression und 200 mg-Dosis zur vollständigen Östrogensuppression) und dadurch eine patientenindividuell optimierte Suppression von Östrogen und Progesteron und in Folge Linderung der Symptome von Uterusmyomen erzielen kann. Die Behandlung mit Linzagolix kann darüber hinaus auch ohne hormonelle Add-back-Therapie (ABT) durchgeführt werden, sodass auch Patientinnen mit Kontraindikationen, relevanten Risikofaktoren oder Vorbehalten gegenüber einer hormonellen ABT mit Linzagolix versorgt werden können – eine Patientengruppe, für die vor Einführung von Linzagolix i. d. R. ausschließlich operative Maßnahmen in Frage kamen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als innovatives Arzneimittel durchläuft Linzagolix derzeit die am 15. September 2024 gestartete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer: 2024-09-15-D-1098). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 16. Dezember 2024 die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht. In der zugrundeliegenden Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von sowohl medikamentösen als auch invasiven Behandlungsoptionen, kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass mangels geeigneter Studien formal kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorliegt (4). Dies gilt aus Sicht von Theramex jedoch ungeachtet des bestehenden beträchtlichen medizinischen Nutzens von Linzagolix und dessen wichtigem Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diese Aspekte werden nachfolgend und entsprechend den Darstellungen im durch Theramex vorgelegten Nutzendossier noch einmal zusammenfassend dargelegt.</p> <p>Die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind mit deutlichen Limitationen assoziiert und bedingen eine patientenindividuelle Therapiesituation, aktuell bestehend aus teilweise stark invasiven Eingriffen sowie nur wenigen und eingeschränkt nutzbaren medikamentösen Optionen.</p>	<p>Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen konnte der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren.</p> <p>In den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2, in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, war während der gesamten Studienphase der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführten Behandlungsoptionen verboten. Auf Basis dieser Studien kann daher ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau ist somit für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als invasive Behandlungsoptionen stehen sowohl organerhaltende Verfahren (Myomektomie, Myomembolisation) als auch die Hysterektomie als nicht-organerhaltendes Verfahren zur Verfügung. Die organerhaltenden, invasiven Therapien sind mit hohen Reinterventionsraten verbunden und stellen somit häufig keine langfristige Lösung für die Patientinnen dar (5, 6). Die einzige potenziell kurative Option, die Hysterektomie, ist hingegen nicht nur für all jene Frauen geeignet, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht bzw. die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist. Darüber hinaus ist die Hysterektomie ein erheblicher Eingriff mit entsprechenden (post-)operativen Risiken, wie sie auch die vorbenannten invasiven Eingriffe aufweisen (5).</p> <p>Auch die wenigen zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen sind größtenteils hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, insbesondere bezogen auf eine langfristige Symptomkontrolle, eingeschränkt.</p> <p>Die supportive medikamentöse Behandlungsoption in Form von Gestagenen adressiert im Anwendungsgebiet nur einzelne Symptome, ist somit zumeist unzureichend wirksam, zusätzlich häufig kontraindiziert und kann das Myomwachstum sogar verstärken und assoziierte Symptome weiter verschlechtern (7-9).</p>	<p>Invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation können je nach Lage, Größe und Komplexität der Myome einen kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellen. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie hingegen keine Option. Insgesamt sind die invasiven Verfahren mit möglichen Eingriff-assoziierten Komplikationen und Risiken (wie z.B. der Beeinträchtigung der Fertilität bei einer Myomektomie) verbunden und kommen nicht für alle Patientinnen in Frage. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei den organerhaltenden invasiven Verfahren wiederholte Behandlungen notwendig sein können.</p> <p>Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung auch Wirkstoffe infrage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht.</p> <p>Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterinsystems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zugelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterinpressar stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ulipristalacetat (UPA) war bislang aufgrund erheblicher Sicherheitsrisiken nur kurzzeitig und stark begrenzt als Reservetherapie einsetzbar (10). Aktuell wurde die Zulassung auf Antrag des Zulassungsinhabers widerrufen, wodurch sich die ohnehin limitierte Auswahl der medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet noch weiter reduziert (11).</p> <p>Die fixe Kombinationstherapie aus dem GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix und der hormonellen ABT Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) ist durch die untrennbare Kombination für einen großen Teil der betroffenen Patientinnen nicht geeignet oder kommt aufgrund einer</p>	<p>Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.</p> <p>Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Therapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.</p> <p>Bislang wurde der Wirkstoff Ulipristalacetat für symptomatische Patientinnen mit Uterusmyomen als eine mögliche Therapieoption im Rahmen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Aufgrund der Rücknahme der europäischen Zulassung des Arzneimittels Esmya am 18. Juli 2024 kommt Ulipristalacetat jedoch nicht mehr als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage.</p> <p>Seit kurzem ist der GnRH-Antagonist Relugolix/E2/NETA explizit zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen zugelassen. Mit dem Beschluss vom 17. Februar 2022 wurde für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenindividuellen, informierten Entscheidung nach Abwägung des Nutzens und der Risiken nicht in Frage. Die fehlende Flexibilität hinsichtlich der Dosierung und der Hinzugabe bzw. des Weglassens einer ABT von Relugolix erlaubt keine Anpassung an die Bedürfnisse der Patientinnen und darüber hinaus keine patientenindividuelle Adjustierung innerhalb des Therapiergimes (12).</p> <p>Linzagolix bietet eine flexible Dosierung, 100 mg Linzagolix zur partiellen Östrogensuppression oder 200 mg Linzagolix zur vollständigen Östrogensuppression, welche erstmals die Möglichkeit einer patientenindividuellen symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung symptomatischer Uterusmyome ermöglicht. Zudem erlaubt die dosisabhängige Östrogen- und Progesteron-Suppression von Linzagolix erstmals einen langfristigen, sicheren und flexiblen Auslass der hormonellen ABT bei Einsatz eines GnRH-Rezeptorantagonisten (13, 14). Durch die Flexibilität der Dosierung und der Zugabe bzw. des Weglassens einer ABT stellt Linzagolix damit eine kausal wirksame, effektive und langfristig einsetzbare Therapieoption dar, und zwar auch für Frauen, die aufgrund von Kontraindikationen keine ABT nehmen dürfen, aufgrund von Risikofaktoren keine ABT nehmen sollten oder die aufgrund der Risiken</p>	<p>Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, für diese Wirkstoffkombination ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Hingegen konnte kein Zusatznutzen abgeleitet werden für Patientinnen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren und der stark limitierten Verfügbarkeit medikamentöser Optionen im Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass Relugolix/E2/NETA in der Versorgungspraxis inzwischen einen relevanten Stellenwert eingenommen hat.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Nebenwirkungen einer hormonellen Therapie keine ABT einnehmen möchten (12, 15). Kamen bei diesen betroffenen Frauen vor Einführung von Linzagolix i. d. R. ausschließlich invasive Therapieoptionen in Frage, steht dieser Gruppe an Patientinnen nun erstmals eine effektive und sichere kausal wirkende medikamentöse Therapieoption zur Verfügung, um ihre Symptome zuverlässig und dauerhaft zu lindern und ihre Lebensqualität zu verbessern (16, 17).</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Wie zuvor beschrieben merkt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung korrekt an, dass im vorliegenden Nutzendossier ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Linzagolix gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT, einer patientenindividuellen Therapie, formal nicht abgeleitet werden kann, da weder geeignete direkt vergleichende Studien noch geeignete Studien für eine indirekten Vergleich gegenüber der zVT identifiziert werden konnten (4). Die im vorgelegten Nutzendossier erfolgte, supportive Ergebnisdarstellung der zulassungsbegründenden, Placebo-kontrollierten Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 sind gleichwohl als medizinisch relevante Evidenz zu bewerten, um den medizinischen Nutzen über die Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet darzustellen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse dieser beiden Studien ergibt sich für Linzagolix eine überzeugende und bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Insbesondere die beträchtliche Reduktion schwerer menstrueller Blutungen in kurzer Zeit ist für betroffenen Patientinnen von enormer Bedeutung. Zusammen mit der</p>	<p>Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen konnte der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren.</p> <p>In den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2, in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, war während der gesamten Studienphase der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführten Behandlungsoptionen verboten. Auf Basis dieser Studien kann daher ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau ist somit für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verminderung von Schmerzen und Reduktion der Belastung durch menstruelle/vaginale Blutungen entspricht dies einer spürbaren Linderung der Erkrankung, was sich zudem in einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt und den medizinischen Nutzen der Behandlung unterstreicht. Die Reduktion schwerer menstrueller Blutungen trägt zudem dazu bei, dass sich der Hämoglobinspiegel bei anämischen Patientinnen wieder erhöht bzw. normalisiert. Darüber hinaus ermöglicht die Behandlung mit Linzagolix mit vollständiger Östrogensuppression (200 mg-Dosis) eine klinisch relevante Reduktion des Myom- und Uterusvolumens, sodass auch Drucksymptomatik oder andere Beeinträchtigungen, die maßgeblich durch das Myom- bzw. Uterusvolumen bedingt werden, adressiert werden können. Behandlungsrelevante Einschränkungen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit liegen nicht vor, sodass es keinen Anhaltspunkt gibt, der den hohen medizinischen Nutzen der Behandlung mit Linzagolix in Frage stellen würde.</p> <p>Die vorliegende Evidenz zum Einsatz von Linzagolix bei Patientinnen mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen belegt den hohen medizinischen Nutzen der Behandlung und damit das Potential von Linzagolix, den therapeutischen Bedarf nach sicheren, wirksamen und auch hormonfrei einsetzbaren medikamentösen Behandlungsoptionen adäquat zu adressieren. Linzagolix ermöglicht dadurch erstmals eine individualisierte und symptomorientierte Therapie symptomatischer Uterusmyome, auch für Frauen, die eine hormonfreie Therapieoption benötigen oder wünschen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Theramex Ireland Limited*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

## Literaturverzeichnis

1. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. *Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis*. Hum Reprod Update. 2004;10(3):207-20.
2. Bulun SE. *Uterine fibroids*. N Engl J Med. 2013;369(14):1344-55.
3. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. *Uterine fibroids*. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16043.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Linzagolix (Uterusmyome); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]*. Abgerufen am 17.12.2024. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1124/#nutzenbewertung>.
5. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen, S3-Leitlinie*. 2015.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *UAE und MRgFUS versus Myomenukleation - Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter. Stand Januar 2023*. Abgerufen am 18.12.2024.
7. Jenapharm. *Fachinformation Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM®. Stand April 2024*. Abgerufen am 18.12.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014461>.
8. Jenapharm. *Fachinformation Mirena®. Stand Juni 2024*. Abgerufen am 18.12.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/001149>.
9. Donnez J. *Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review*. Journal of clinical medicine. 2020;9(12).
10. European Medicines Agency (EMA). *Esmya: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Ulipristalacetat). Stand Februar 2021*. Abgerufen am 18.12.2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esmya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esmya-epar-product-information_en.pdf).
11. European Medicines Agency (EMA). *Esmya (ulipristal acetate) - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union (Stand: 13. September 2024)*. Abgerufen am 17.12.2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-esmya-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-esmya-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf).
12. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Relugolix). Stand Februar 2024*. Abgerufen am 18.12.2024. [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).
13. Theramex Ireland Limited. *Modul 3 A - Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen (Stand: 05.09.2024)*. Abgerufen am 18.12.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7962/2024\\_09\\_05\\_Modul3A\\_Linzagolix.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7962/2024_09_05_Modul3A_Linzagolix.pdf).
14. Theramex Ireland Limited. *Modul 4 A - Mäßige bis starke Symptome von Uterusmyomen (Stand: 05.09.2024)*. Abgerufen am 18.12.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7963/2024\\_09\\_05\\_Modul4A\\_Linzagolix.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7963/2024_09_05_Modul4A_Linzagolix.pdf).

15. NovoNordisk. *Activelle - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Stand September 2023. Abgerufen am 18.12.2024. <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003552>.
16. European Medicines Agency (EMA). *Yselty: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Linzagolix)*. Stand November 2024 [unveröffentlicht]. Abgerufen am 18.12.2024.
17. Römer T, Bielfeld AP, Hadji P, Meisel D, Peters K, Radosa J, et al. *Individualisierte medikamentöse Myomtherapie mit Linzagolix - Empfehlungen für die Praxis – ein Expertenkonsensus*. 2024.

## 5.2 Stellungnahme des Hr. Prof. Dr. med. Renner

Datum	03.01.2025
Stellungnahme zu	Linzagolix (Yselty®) Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1098
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Stefan P. Renner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Stefan P. Renner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Versorgungsrealität in der Behandlung symptomatischer Myome</b></p> <p>Gemäß Leitlinie und Empfehlungen der DGGG sind alle verfügbaren Therapieoptionen mit den Patientinnen mit symptomatischen Myomen zu diskutieren (1). Grundsätzlich ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von sowohl medikamentösen als auch chirurgischen Interventionen, zuzustimmen.</p> <p>Zu bedenken ist hier, dass die Zulassung für Ulipristalacetat seit dem 18.07.2024 zurückgezogen wurde (2) und somit als medikamentöse Option perspektivisch nicht mehr zur Verfügung steht. Dadurch wurde das Spektrum medikamentöser Behandlungsoptionen weiter eingeschränkt.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Individualisierte Therapie unter Auswahl von:<ul style="list-style-type: none"><li>• einer symptomorientierten Behandlung:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li><li>○ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhö) ausreichend ist.)</li></ul></li><li>• invasiven Behandlungsoptionen</li></ul></li></ul> <p>Bislang wurde der Wirkstoff Ulipristalacetat für symptomatische Patientinnen mit Uterusmyomen als eine mögliche Therapieoption im Rahmen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Aufgrund der Rücknahme der europäischen Zulassung des Arzneimittels Esmya am 18. Juli 2024 kommt Ulipristalacetat jedoch nicht mehr als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Stefan P. Renner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies ist insbesondere deshalb relevant, da es sich bei Ulipristalacetat um eine <b>hormonfreie</b> Therapieoption handelte, mit der sich eine signifikante Myomgrößenreduktion sowie Symptomlinderung erreichen ließ.</p> <p>Weiter gibt es nach wie vor erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, die mit den verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen nicht oder nur unzureichend behandelt werden können:</p> <p>Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel alleine sowie Dienogest in Kombination mit Estradiolvalerat sind ausschließlich für ein einzelnes Symptom von Uterusmyomen, der Hypermenorrhoe (ohne Myome), zugelassen und haben gleichzeitig Kontraindikationen bzw. Warnhinweise hinsichtlich des Vorliegens von Uterusmyomen (an bestimmten Lokalisationen) (3, 4). Gestagene kommen somit für den überwiegenden Teil der Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen nicht in Frage.</p>	<p>Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.</p> <p>Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung auch Wirkstoffe infrage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht.</p> <p>Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterinsystems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zugelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterinpressar stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch der bereits verfügbare GnRH-Rezeptorantagonist Relugolix in fester Kombination mit der hormonellen Add-back-Therapie Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) ermöglicht nicht für alle Patientinnen eine adäquate medikamentöse Therapie, da nicht alle Patientinnen für eine Therapie mit oralen Östrogenen in Frage kommen (5). Kontraindikationen für eine orale Add-back-Therapie sind bspw. eine vorangegangene venöse Thromboembolie oder Lungenembolie; stattgehabte arterielle thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse, bekannte Thrombophilien, Leber- und Gallenerkrankungen oder eine Migräne mit Aura (6, 7).</p> <p>Auch das Vorliegen von Risikofaktoren (Rauchen, Adipositas, familiär erhöhtes Vorkommen von thromboembolischen Ereignisse sowie Fettstoffwechselstörungen) schränkt die Therapie mit einer oralen Add-back-Therapie weiter ein.</p>	<p>Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Therapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.</p> <p>Seit kurzem ist der GnRH-Antagonist Relugolix/E2/NETA explizit zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen zugelassen. Mit dem Beschluss vom 17. Februar 2022 wurde für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, für diese Wirkstoffkombination ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Hingegen konnte kein Zusatznutzen abgeleitet werden für Patientinnen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren und der stark limitierten Verfügbarkeit medikamentöser Optionen im Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass Relugolix/E2/NETA in der Versorgungspraxis inzwischen einen relevanten Stellenwert eingenommen hat.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Stefan P. Renner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der limitierten und teils stark eingeschränkten Verfügbarkeit medikamentöser Therapieoptionen zur Behandlung von symptomatischen Myomen, kommen bei einem relevanten Anteil der Patientinnen oftmals nur operative Verfahren in Frage.</p> <p>Operative Maßnahmen wie die Myomektomie zielen auf die Entfernung der Myome ab und bewahren die Gebärmutter. Sie sind jedoch mit Risiken wie Narbenbildung, Blutungen und möglichen langfristigen Beeinträchtigungen der Fertilität verbunden. Darüber hinaus ist eine solche Behandlung invasiv und mit einem erheblichen Aufwand an Nachsorge und Rekonvaleszenz verbunden. Gleichzeitig sind die Reinterventionsraten nach organerhaltender operativer Behandlung hoch, sodass auch hier keine langfristige Symptomkontrolle erzielt werden kann. Eine Hysterektomie, die komplette Entfernung der Gebärmutter, ist eine weitere Option, die eine Ultima Ratio darstellt, da sie zu einer permanenten Unfruchtbarkeit führt und psychische sowie physiologische Auswirkungen auf die betroffene Frau haben kann (8).</p> <p>Die bislang verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome sind nach wie vor insgesamt unzureichend, um patientenindividuell eine zufriedenstellende Symptomkontrolle bei allen Patientinnen zu erreichen. Linzagolix kann hier, auch ohne Zugabe einer Add-back-Therapie, zum Einsatz kommen (9). Insbesondere für Patientinnen, die aufgrund von Kontraindikationen oder Risikofaktoren keine orale Add-back-Therapie erhalten können und gleichzeitig aufgrund dieser Risikofaktoren ein erhöhtes intraoperatives</p>	<p>Invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation können hingegen je nach Lage, Größe und Komplexität der Myome einen kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellen. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie hingegen keine Option. Insgesamt sind die invasiven Verfahren mit möglichen Eingriff-assoziierten Komplikationen und Risiken (wie z.B. der Beeinträchtigung der Fertilität bei einer Myomektomie) verbunden und kommen nicht für alle Patientinnen in Frage. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei den organerhaltenden invasiven Verfahren wiederholte Behandlungen notwendig sein können.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Stefan P. Renner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risiko haben, stellt Linzagolix eine vielversprechende Therapieoption dar.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Linzagolix (Yselty®) eine dringend benötigte therapeutische Option für erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen darstellt. Insbesondere die Möglichkeit einer hormonfreien Behandlung beantwortet eine ungelöste therapeutische Lücke und bietet betroffenen Frauen eine innovative Alternative zu den bestehenden invasiven Behandlungsoptionen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. med. Stefan P. Renner*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. S3-Leitlinie Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen: AWMF-Registernummer 015/070; Stand April 2015; Version 1.1; 2015 [Stand: 18.12.2024]. Verfügbar unter:  
[https://www.dggg.de/fileadmin/data/Presse/Pressemitteilungen/2015/Patientinnen\\_mit\\_Blutungsstoerungen\\_und\\_gutartigen\\_Gebaermuttererkrankungen\\_Mehr\\_Lebensqualitaet\\_dank\\_individualisierter\\_leitliniengerechter\\_Therapie/015-070I\\_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/015-070I_S3_Indikation_und_Methodik_der_Hysterektomie_2015-08.pdf).
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 18.7.2024 über den Widerruf der durch den Beschluss C(2012)1335(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Esmya - Ulipristalacetat" auf Antrag des Zulassungsinhabers; 2024 [Stand: 18.12.2024]. Verfügbar unter:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240718163478/dec\\_163478\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240718163478/dec_163478_de.pdf).
3. Jenapharm GmbH & Co. KG. Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM; Stand 04/2024; 2003 [Stand: 18.12.2024]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. Jenapharm GmbH & Co. KG. Mirena; Stand 06/2024; 1998 [Stand: 18.12.2024]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
5. Römer T, Bielfeld AP, Hadji P, Meisel D, Peters K, Radosa J et al. Individualisierte medikamentöse Myomtherapie mit Linzagolix: Empfehlungen für die Praxis - ein Expertenkonsens. *Frauenarzt* 2024; 65(12):896–9 [Stand: 18.12.2024]. Verfügbar unter:  
<https://www.frauenarzt.de/index.php/heftarchiv/65-jahrgang-2024/frauenarzt-11-24-1>.
6. Gedeon Richter Plc. Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten; Stand 01/2024; 2021 [Stand: 18.12.2024]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
7. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen [AWMF-Registernummer 015-062; Stand Januar 2020 - inkl. Addendum (September 2020); Version 1.1]; 2020 [Stand: 18.12.2024]. Verfügbar unter:  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-062I\\_S3\\_HT\\_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-062I_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf).
8. Anchan RM, Spies JB, Zhang S, Wojdyla D, Bortoletto P, Terry K et al. Long-term health-related quality of life and symptom severity following hysterectomy, myomectomy, or uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2023; 229(3):275.e1-275.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2023.05.020.
9. Theramex Ireland Limited. Yselyt 100 mg / 200 mg Filmtabletten; Stand 02/2023; 2022 [Stand: 18.12.2024]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

### 5.3 Stellungnahme des Hr. Hr. Prof. Dr. med. Römer

Datum	06.01.2025
Stellungnahme zu	Linzagolix – 2024-09-15-D-1098
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evangelisches Klinikum Köln-Weyertal GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Römer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Bewertung von Linzagolix zur Therapie von Uterusmyomen wird folgende Stellungnahme abgegeben.</p> <p>Die Stellungnahme wird eingereicht von Prof. Dr. med. Thomas Römer, Chefarzt der Frauenklinik am Evangelischen Klinikum Weyertal mit zertifiziertem Endometriose- und endoskopischem Ausbildungszentrum (Past-Präsident der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie, Vize-Präsident der Deutschen Menopausegesellschaft).</p> <p>Zur Nutzungsbewertung zum Wirkstoff Linzagolix (Uterusmyom) wird folgende Stellungnahme abgegeben.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Zustimmung zur Vergleichstherapie „patientenindividuell inkl. operativer / invasiver Maßnahmen“ ist korrekt, da die Mehrzahl der Patientinnen in Deutschland sich derzeit noch einer operativen Therapie unterziehen (1). Für eine gezielte symptomorientierte Therapie stehen derzeit nur Relugolix, Estradiol und Norethisteronacetat zur Verfügung (2). Gestagene besitzen keine Zulassung für die Therapie myomassoziierter Blutungsstörungen (1). Gestagene, die eine Zulassung für die Therapie von Blutungsstörungen haben, wie z.B. Chlormadinonacetat, sind auch für eine Langzeittherapie aufgrund potentieller Nebenwirkungen bei einer langfristigen Monotherapie (Rote-Hand-Brief vom 09.11.2022 – Erhöhtes Meningiomrisiko durch CMA) nicht mehr geeignet (3). Bei der Anwendung von LNG-IUS besteht bei cavumdeformierenden</li></ol>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Individualisierte Therapie unter Auswahl von:<ul style="list-style-type: none"><li>• einer symptomorientierten Behandlung:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li><li>○ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhö) ausreichend ist.)</li></ul></li><li>• invasiven Behandlungsoptionen</li></ul></li></ul>

Stellungnehmer: Prof. Römer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Myomen ein erhöhtes Expulsionsrisiko und häufig weiter bestehende Blutungsstörungen (4). Ulipristal steht nicht mehr zur Verfügung, da der Hersteller die Zulassung zurückgezogen hat. Insofern besteht aus klinischer Sicht Bedarf für eine patientenindividuelle medikamentöse Therapie.</p> <p>2. Es gibt einen Bedarf für eine hormonfreie Therapieoption, da bei bis zu 25 % der Patientinnen bei der Anwendung einer fixen Kombination mit einer Add back Therapie Kontraindikationen bestehen. Bei einigen Patientinnen besteht auch eine Hormonphobie in dieser Altersgruppe. Insofern stellt Linzagolix (insbesondere die 100 mg Dosierung) eine hormonfreie Alternative für Patientinnen dar, die sonst bisher operativ versorgt werden mussten (5).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Römer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Römer T. Medikamentöse Myomtherapie. De Gruyter, 2019, Berlin – New York
2. Hadji P, Römer T, Renner SP, et al. Relugolix-Kombinationstherapie: Eine neue Behandlungsoption bei symptomatischem Uterus myomatosus. Frauenarzt 11 (2021) 776
3. Rote Hand Brief. Chlormadinonacetat und Nomegestrolacetat: Maßnahmen zur Minimierung des Meningeomrisikos 09.11.2022
4. Ludwig M, Römer T. Anwendung von Levonorgestrel-IUDs bei Frauen mit Uterus myomatosus. Frauenarzt 9 (2023) 590
5. Römer T, Bielfeld AP, Hadji P, et al. Individualisierte medikamentöse Myomtherapie mit Linzagolix. Frauenarzt 12 (2024) 896

#### 5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.01.2025
Stellungnahme zu	Linzagolix (Yselty)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Linzagolix (Yselyt) von Theramex Ireland Limited veröffentlicht.</p> <p>Linzagolix ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von einer symptomorientierten Behandlung oder invasiven Behandlungsoptionen. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Dies entspricht der Einschätzung des Herstellers.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Linzagolix**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Januar 2025

von 10:00 Uhr bis 10:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Theramex Ireland Limited**:

Herr Krüger

Frau Landscheidt

Frau Dr. von Wulffen

Herr Wüstenberg

Angemeldeter Teilnehmender des **Klinikverbundes Südwest**:

Herr Prof. Dr. Renner

Angemeldeter Teilnehmender des **Evangelischen Klinikums Köln Weyertal**:

Herr Prof. Dr. Römer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit der Markteinführung von Linzagolix zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Dezember des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben wir Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Theramex Ireland Limited, von klinischer Seite von Herrn Professor Dr. Römer vom Evangelischen Klinikum Weyertal und von Herrn Professor Dr. Renner vom Klinikverbund Südwest. Als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Theramex Ireland Limited müssten anwesend sein Herr Krüger, Frau Landscheidt, Frau Dr. von Wulffen und Herr Wüstenberg, für den Klinikverbund Südwest Herr Professor Dr. Renner, für das Evangelische Klinikum Köln Weyertal Herr Professor Dr. Römer sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen, danach führen wir in die Frage-und-Antwort-Runde durch. Wer macht das für Theramex?

**Herr Wüstenberg (Theramex):** Ich werde anfangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Wüstenberg, Sie haben das Wort.

**Herr Wüstenberg (Theramex):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, heute hier zu sein und den therapeutischen Stellenwert unseres neuen Arzneimittels Yselty mit dem Wirkstoff Linzagolix mit Ihnen zu diskutieren. Ganz kurz zu unserem Unternehmen: Theramex ist ein auf die Frauengesundheit spezialisiertes und fokussiertes Unternehmen und hat 2022 das heute im Fokus stehende Arzneimittel einlizenziert. Zu Linzagolix wird meine Kollegin gleich weiterführende Worte finden. Daher gehe ich direkt in die Vorstellung des Teams über. Mein Name ist Robert Wüstenberg, ich bin Director Marketing and Commercial Operations bei Theramex in Deutschland und mit mir dabei sind heute Marie Landscheidt, zuständig für medizinische Fragen, Steven Krüger, zuständig für Fragen zum Dossier, und Dr. Meike von Wulffen, zuständig für methodische und klinische Fragen, an die ich nun direkt übergebe.

**Frau Dr. von Wulffen (Theramex):** Vielen Dank, Robert. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Möglichkeit, heute mit Ihnen über unseren neuen GnRH-Rezeptorantagonisten Linzagolix und dessen Stellenwert in der Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen zu diskutieren.

Was macht Linzagolix so besonders? Linzagolix ist der erste GnRH-Rezeptorantagonist, der eine patientenindividuelle, symptom- und bedürfnisorientierte medikamentöse Behandlung von Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen ermöglicht und dadurch erstmals auch solchen Patientinnen eine wirksame medikamentöse Langzeittherapie ermöglicht, die aufgrund von Kontraindikationen oder Risikofaktoren oder der eigenen informierten Entscheidung eine hormonhaltige Therapie nicht bekommen dürfen, sollen oder möchten. Die therapeutische Relevanz dieser neuen, maßgeschneiderten Behandlungsoption Linzagolix möchte ich anhand einer kurzen Zusammenfassung zum Erkrankungsbild symptomatischer

Uterusmyome, der derzeitigen Versorgung und dem bestehenden therapeutischen Bedarf sowie dem medizinischen Nutzen und Stellenwert von Linzagolix verdeutlichen:

Gebärmutter- oder Uterusmyome sind gutartige, hormonsensitive Tumore der glatten Muskulatur des Uterus, welche vornehmlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auftreten. Nicht alle betroffenen Patientinnen sind durch das Vorliegen von Uterusmyomen beeinträchtigt, jedoch können Uterusmyome belastende und die Lebensqualität deutlich einschränkende Symptome verursachen, die eine Behandlung erforderlich machen. Im Vordergrund stehen dabei schwere menstruelle Blutungen sowie starke Schmerzen. Bei den schweren menstruellen Blutungen ist der Blutverlust in Ausmaß und Dauer dermaßen verstärkt, dass nicht nur die Lebensqualität, sondern oftmals auch der Gesundheitszustand der Patientin stark beeinträchtigt ist. In der Folge kann es zu Eisenmangel und Anämie mit den entsprechenden Symptomen wie beispielsweise Müdigkeit und Leistungsminderung kommen. Zudem sind notwendige operative Eingriffe, zum Beispiel auch aufgrund der symptomatischen Uterusmyome, bei vorliegender Anämie mit höheren Risiken verbunden.

Darüber hinaus können Schmerzen typischerweise vor und während der Menstruation, aber auch beim Geschlechtsverkehr bei den betroffenen Frauen eine weitere erhebliche Belastung darstellen. Große Myome können zudem Druckbeschwerden und Schmerzen im Becken auslösen und darüber hinaus zu Beeinträchtigungen der Defäkation und der Harnentleerung führen. Symptomatische Uterusmyome können also auf vielfältige Weise und über einen langen Zeitraum den Gesundheitszustand und die Lebensqualität betroffener Frauen stark beeinträchtigen.

Zur Therapie von Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen stehen grundsätzlich sowohl medikamentöse als auch invasive Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Therapieentscheidung erfolgt, wie vom G-BA im Rahmen der zVT-Festlegung berücksichtigt, aufgrund der Heterogenität der Erkrankung patientenindividuell unter Berücksichtigung der Art und Schwere der Symptome, der Belastung der Patientin durch die Symptome sowie Präferenzen der Patientin.

Insbesondere bei der Betrachtung der medikamentösen Therapieoptionen wird schnell deutlich, dass die bisherigen Ansätze keine adäquate Behandlung aller Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen ermöglichen und oftmals nur noch die invasive Therapie mit all ihren Risiken und möglichen Folgekomplikationen infrage kommt. Gestagene wie Chlormadinon und Levonorgestrel adressieren lediglich einzelne Symptome und sind dadurch oftmals unzureichend oder allenfalls kurzzeitig wirksam.

Ulipristalacetat ist ausschließlich im Sinne einer Intervalltherapie und aufgrund von Sicherheitsbedenken in einem stark eingegrenzten Patientenkollektiv einsetzbar. Zudem ist die Zulassung im letzten Jahr erloschen, sodass diese Option künftig nicht mehr zur Verfügung steht.

Auch die feste Kombinationstherapie aus dem GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix mit der hormonellen Add-back-Therapie Estradiol und Norethisteronacetat, abgekürzt E2-Neta, ist insbesondere aufgrund der integrierten hormonellen Add-back-Therapie bei einem relevanten Anteil der Patientinnen kontraindiziert oder aufgrund vorliegender Risikofaktoren oder Vorbehalten gegenüber einer hormonellen Add-back-Therapie nicht geeignet.

Zur Einordnung der Relevanz dieser Kontraindikation und Risikofaktoren gegenüber einer hormonellen Add-back-Therapie möchte ich gern einige beispielhaft nennen: Dazu zählen Adipositas, Migräne, Rauchen, Alter insbesondere über 35 Jahre, vorangegangene venöse oder arterielle Thromboembolien, bekannte Thrombophilien und einige weitere mehr.

Für die Versorgung von betroffenen Frauen über einen Lebenszeitraum von der Menarche bis zur Postmenopause besteht somit ein immenser therapeutischer Bedarf nach wirksamen, langfristig einsetzbaren, sicheren und hormonfreien medikamentösen Therapien, durch die

die Symptome von Uterusmyomen adäquat adressiert und invasive Behandlungen vermieden werden können.

Genau diesen therapeutischen Bedarf adressiert Linzagolix als erster, auch hormonfrei anwendbarer GnRH-Rezeptorantagonist zur langfristigen Symptomkontrolle bei Uterusmyomen. Durch die flexible Dosierung einer partiellen Östrogensuppression mit 100 Milligramm Linzagolix oder einer vollständigen Östrogensuppression mit 200 Milligramm Linzagolix, die bei Bedarf mit einer hormonellen Add-back-Therapie kombiniert werden kann, wird unter Berücksichtigung der Art und Schwere der Symptome sowie der individuellen Bedürfnisse der Patientin eine patientenindividuell optimierte Therapie ermöglicht.

Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome wurden in den zulassungsbegründenden Phase-III-Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 belegt. Ich möchte nur kurz auf einige der Ergebnisse eingehen, die zwar formal den Anforderungen zur Ableitung eines Zusatznutzens aufgrund des fehlenden Vergleichsarms im Sinne einer patientenindividuellen Therapie nicht genügen, gleichwohl aber den hohen medizinischen und klinischen Nutzen von Linzagolix unterstreichen.

Die Behandlung mit Linzagolix führte in den genannten Studien zu einer deutlichen und schnellen Reduktion und Vermeidung von schweren menstruellen Blutungen und den damit verbundenen Belastungen, Schmerzen sowie einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem sind im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Normalisierung der Hämoglobin-Konzentration bei anämischen Patientinnen sowie die deutliche Reduktion des Myom- und Uterusvolumens unter der 200-Milligramm-Dosis klinisch relevant.

Dabei ist anzumerken, dass insbesondere nach Wegfall von Ulipristalacetat als Therapieoption Linzagolix das einzige Arzneimittel mit einer nachgewiesenen Wirksamkeit auf das Myomvolumen ist, wodurch Beschwerden, die durch die Größe des Myoms bedingt sind, adressiert werden können. Das Sicherheitsprofil von Linzagolix ist gut untersucht und lässt keine behandlungsrelevanten Einschränkungen erkennen.

Zusammenfassend stellt Linzagolix einen weiteren Meilenstein in der Versorgung symptomatischer Uterusmyome dar. Linzagolix ist das erste zugelassene Arzneimittel in der vorliegenden Indikation mit der Möglichkeit einer patientenindividuellen, symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung und stellt zudem die erste kausale, langfristig einsetzbare pharmakologische Therapieoption für Frauen dar, die aufgrund von Kontraindikationen oder Risikofaktoren keine Add-back-Therapie nehmen dürfen oder sollten oder die aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen dieser Add-back-Therapie eine solche nicht einnehmen möchten.

Linzagolix deckt somit den spezifischen therapeutischen Bedarf einer symptom- und bedürfnisorientierten, individuell anpassbaren und langfristig wirksamen und sicheren medikamentösen Therapie für alle betroffenen Patientinnen. – Ich freue mich nun auf die weitere Diskussion und stehe gemeinsam mit dem Team von Theramex für Ihre Fragen gerne zur Verfügung. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. von Wulffen und Herr Wüstenberg, für diese Einführung. Meine erste Frage knüpft an das an, was Sie zum Schluss dargestellt haben, Frau von Wulffen. Die Frage geht an Herrn Renner und Herrn Römer. Mich interessiert, wie der Behandlungsstandard von symptomatischen Patientinnen mit Myomen war, bevor Linzagolix in den Markt kam. Frau Dr. von Wulffen hat auf mögliche Kontraindikationen oder Probleme bezogen auf die Wirkstoffkombination mit Relugolix hingewiesen. Deshalb interessiert mich aus klinischer Sicht, wie der Stellenwert dieser Wirkstoffkombination von Ihnen eingeordnet wird – immer an die Situation gedacht, bevor wir den heute zu bewertenden Wirkstoff hatten. Vielleicht können Sie uns da weiterhelfen, Herr Renner oder Herr Römer. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte.

**Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal):** Ich kann gerne beginnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal):** Der Standard ist immer noch sehr viel operative Therapie, wobei der Wunsch der Patientin eher immer konservativ ist. Die Gestagene wurden schon erwähnt, die alle keine Zulassung haben. Das habe ich in der Stellungnahme ausgeführt. Hinzu kommt in den letzten Jahren, dass das einzige wirksame Gestagen, das Chlormadinonacetat, das immer gerne versucht wurde, durch einen Rote-Hand-Brief limitiert ist, weil es ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Meningeomen gibt. Insofern fallen die Gestagene weg.

Relugolix-CT war eine gute Option für viele Patienten, insbesondere nachdem Esmya in der Klinik völlig verschwunden und jetzt ganz weg ist, da die Zulassung weg ist. Das Problem ist: Nur mit dieser fixen Kombination gibt es einen Großteil von Patienten, bei dem wir das aufgrund der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen nicht anwenden können, die teilweise schon aufgezählt wurden. Das Spektrum ist sicherlich noch viel größer. Ein Klassiker ist beispielsweise eine Migräne, ein Hypertonus oder ein Diabetes.

Das sind alles Dinge, die in der Altersgruppe zwischen 40 und 50 Jahren, in der wir hauptsächlich diese Myome haben, die höchste Prävalenz in Deutschland haben. Dann bleibt außer der Operation für einen Großteil der Patientinnen keine andere Option, als mit einem GnRH-Antagonisten zu arbeiten, der keine integrierte Add-back-Therapie hat. Besonders vorteilhaft ergibt sich das durch diese zwei unterschiedlichen Dosierungen. Damit kann man sehr gut in der Myomtherapie eine individualisierte Therapie machen. Das sind unsere klinischen Erfahrungen. – Herr Renner, Sie können sicher noch ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Römer. – Herr Professor Renner, vielleicht noch zur Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Renner (Klinikverbund Südwest):** Dem ist wenig hinzuzufügen. Wir glauben und wir wissen alle in der Gynäkologenszene, dass wir noch immer zu viel operieren. Das heißt, dass schnell gerade in den Krankenhäusern der Schuss losgeht, Myome, also müssen wir operieren. Gerade die Gruppe zwischen 40 und 50 Jahren, die Herr Römer angesprochen hat, kann relativ gut mit alternativen Möglichkeiten behandelt werden. Neben der Operation gibt es die medikamentöse Therapie, über die wir heute sprechen. Es gibt noch andere Verfahren, die auf dem Vormarsch sind, ob man die Myome abladiert, heißt mit Strom abladiert, embolisiert, „bestrahlt“ – in Anführungszeichen –, mit Ultraschall bestrahlt. Es gibt viele Verfahren. Aber die medikamentöse Therapie ist – weil so wenig invasiv – ein wichtiger Baustein.

Was noch nicht gefallen ist, sind die GnRH-Analoga, die aufgrund der Nebenwirkungen eigentlich fast komplett vom Markt verschwunden sind. Das heißt, damit versetzt man die Patientin komplett in die Wechseljahre. Ich kenne kaum jemanden, der das überhaupt noch bei Myomen einsetzt, es sei denn in ganz speziellen Situationen präoperativ.

Dann gibt es noch ein kleineres Kollektiv, das sind die Patientinnen mit Kinderwunsch. Für die Patientinnen mit Kinderwunsch kommt häufig nur die Operation infrage. Aber da kann es einmal sein, dass man zur Überbrückung ein Präparat braucht. Wenn es eine Kinderwunschpatientin ist, die Kontraindikationen hat, haben wir nichts weiter am Markt verfügbar. Das heißt, da kann es einmal sein, dass man das Ganze vorübergehend oder bevor sich eine Schwangerschaft realisieren lässt medikamentös behandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Renner. – Jetzt habe ich Frau Teupen von der Patientenvertretung. Frau Teupen, bitte schön

**Frau Teupen:** Sie haben zur Umsetzung der zVT ausgeführt. Ich möchte fragen, weil wir keine Auswertung haben, ob in den Studien auch diese Frauen waren, die unter dem erhöhten Risiko wie Adipositas, Migräne stehen. Können Sie dazu etwas sagen, wie weit diese Einschlusskriterien genau diesen Frauen entsprechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. von Wulffen, bitte.

**Frau Dr. von Wulffen (Theramex):** Ich kann das gerne einordnen: In den Studien wurden nicht explizit solche Patientinnen eingeschlossen, die Kontraindikationen gegenüber einer Add-back-Therapie haben. Es liegt an dem Studiendesign, in dem alle verfügbaren Dosierschemata, die wir haben, also die verschiedenen Dosierungen, die 100-Milligramm-Suppression, die 200-Milligramm-Suppression mit und ohne Add-back-Therapie untersucht wurden. Da die Patientinnen, die eingeschlossen wurden, nicht wussten, in welchen Arm sie randomisiert werden würden, durften nur solche Patientinnen eingeschlossen werden, die grundsätzlich eine Add-back-Therapie erhalten dürfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau von Wulffen. – Frau Teupen, zufrieden oder Nachfrage?

**Frau Teupen:** Danke, das reicht mir. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig vom GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe mehrere Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Zum Ersten wird betont, dass Linzagolix die hormonfreie Alternative ist, vor allem im Vergleich zu Relugolix, das in der fixen Kombination ist. Wenn ich das richtig gesehen habe, wurde in den Zulassungsstudien PRIMROSE 1 und 2 Linzagolix allerdings in mehreren Armen gemeinsam mit der hormonhaltigen Add-back-Therapie eingesetzt. Diese zeigten bessere Ergebnisse, wie ich das gesehen habe, mit der hormonhaltigen Add-back-Therapie. Ich möchte Sie gerne fragen: Wie sieht das in der Praxis aus? Ist es tatsächlich so, dass Linzagolix vor allem bei Patienten eingesetzt wird, die keine Hormone bekommen sollen, oder bekommt der überwiegende Teil gleichzeitig diese hormonelle Add-back-Therapie? Das interessiert mich vor allem vor dem Hintergrund, weil die höhere Dosierung von Linzagolix, die 200-Milligramm-Dosierung, zumindest über einen längeren Zeitraum nicht ohne hormonelle Add-back-Therapie verwendet werden darf. – Vielleicht das als erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Professor Römer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal):** Das ist eine sehr gute Frage. Die 200 Milligramm sind limitiert auf sechs Monate. Aber das Besondere daran sind diese 100 Milligramm, bei denen wir keine komplette Suppression der Östrogenwerte haben und ohne Add-back-Therapie arbeiten können, sodass man in der klinischen Praxis meistens mit 200 Milligramm beginnt. Dadurch hat man einen sehr schnellen Therapieeffekt, also schneller als mit Relugolix, was den Blutungsstopp betrifft. Es wurde schon erwähnt, dass wir auch eine zusätzliche schnelle Reduktion des Myomvolumens haben, was wir mit Relugolix nicht haben. Das ändert zusätzlich zum Beispiel die Schmerzsymptomatik der Patientin.

Dann kann man bei der Patientin, die eine Kontraindikation hat, auf die 100 Milligramm switchen. Die kann man ohne Add-back-Therapie geben. Das ist das klinische Vorgehen und die Idee dabei.

Im Zweifelsfall, wenn eine Patientin doch bei den 200 Milligramm bleiben möchte, kann man überlegen – da ist man etwas freier, das sind Einzelfälle –, ob man eine Hormonsubstitution dazugibt, die man dann aber nicht an dieses fixe Präparat, das eher ein ungünstiges Gestagen ist, wenn man es aus der Perspektive der Brust sieht – – Dann könnte man zum Beispiel niedrig dosiert eine transthermale Therapie geben, die eigentlich der Gold-Standard in der Add-back-Therapie ist. Aber das sind eher die Ausnahmepatientin. Die Mehrheit der Patientinnen ist bei 200 Milligramm und switcht dann zu den 100 Milligramm. Das ist eigentlich das optimale Programm, hormonfrei für die Kontraindikationen. Wir haben zunehmend immer mehr Frauen, die über die Jahre eine gewisse Hormonphobie entwickelt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Haben Sie Ergänzungen, Herr Professor Renner?

**Herr Prof. Dr. Renner (Klinikverbund Südwest):** Nein, ich wollte es genau so formulieren. Vielleicht fange ich beim nächsten Mal an, dann kann Herr Römer mir zustimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das machen wir so.

**Herr Prof. Dr. Renner (Klinikverbund Südwest):** Genau so ist es. Man muss das individuell sehen. Das heißt, bei der Patientin, die starke Beschwerden hat, fange ich mit 200 Milligramm an, um erst einmal die Beschwerden, das heißt eine starke Blutung, komplett ruhigzustellen, und dann schaue ich, wann ich von den 200 auf die 100 wechsele. Ich glaube auch eher, dass es die Ausnahme darstellt, von den 200 dann noch einmal zur Add-back-Therapie zu gehen, sondern da schauen wir. Es ist der große Vorteil dieses Präparates, dass wir auf die 100 Milligramm gehen, um keine hormonelle Substitution zu machen.

Es ist im klinischen Alltag nicht so selten, ich würde sagen, eher häufig, dass die Patienten irgendwelche Thrombophilie-Erkrankungen haben, oder bei Kinderwunschabklärung in der Familie hat jemand Thrombosen, eine Migräne im Raum steht oder die Patientin über 40 Jahre alt und adipös ist, das heißt Nebenwirkungen hat, dass man sagt, man macht sich schon Gedanken, ob man wegen der Gutart der Erkrankung eine Therapie mit Östrogenen macht, die eventuell mit Thrombosen und Embolien in große Komplikationen schlittert.

Der Standardweg ist: von 200 Milligramm auf 100 zurück, gelegentlich sogar mit 100 starten, wenn die Beschwerden noch überschaubar, also mittelgradig sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig, Sie haben weitere Fragen.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe dazu direkt eine Nachfrage. Die 200 Milligramm sehen Sie als Einstiegstherapie vor den 100 Milligramm? In der Fachinformation ist erwähnt, dass das auch zur Verkleinerung der Myome vor einer Operation eingesetzt würde. Wäre das eine weitere Indikation für die 200 Milligramm, oder sehen Sie das eher als Einstiegsdosierung vor der Reduktion?

**Herr Prof. Dr. Renner (Klinikverbund Südwest):** Ich sehe es eher als Einstieg, gerade dann, wenn starke Beschwerden da sind, um die Patientin hormonell einmal mit den Östrogenen fallen zu lassen, also eher als Einstieg denn als Vorbehandlung. Im Gegenteil, die Vorbehandlung hat eigentlich bei Myomzentrum und Expertise einen relativ niedrigen Stellenwert. Das heißt, wenn ich ein Myom habe, das 10 Zentimeter oder 8 Zentimeter groß ist, spielt es keine so große Rolle, ob ich das vorbehandle oder nicht. Da geht es insbesondere darum: Habe ich den niedrigen Hb-Wert oder ganz selten, wenn ich zum Beispiel hysteroskopische – – Das sind ambulante Eingriffe, die aus dem stationären herausfallen. Wenn ich ein sehr großes Myom habe, das ich hysteroskopisch entfernen will, könnte es Sinn machen, ob es 4 oder 3 Zentimeter groß ist.

Aber bei den Standard-Myombehandlungen, sage ich mal, laparoskopische Myomentfernung oder auch Hysterektomie hat die Verkleinerung des Myoms keinen entscheidenden Vorteil für die Operation und ist deshalb eher marginal zu betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Römer.

**Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal):** Ich stimme mit Professor Renner überein. Man kann das mit der Anämie noch einmal hervorheben. Das ist ein wichtiger Punkt, weil es viele Frauen betrifft, die schon sehr lange bluten, oft eine Anämie haben. Selbst wenn man eine Operation plant, hebt die Linzagolixtherapie den Hb an und vermeidet am Ende des Tages sogar Bluttransfusionen. Das müssen wir vielleicht explizit herausstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Römer. – Frau Ludwig, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe eine Frage zu dem Stellenwert der Operationen im Anwendungsgebiet. Mich interessiert, wie das mit der Hysterektomie ist. Wir denken, das ist nur eine absolute Last-Line-Option. Sehen Sie Linzagolix tatsächlich als Alternative zur Hysterektomie? Eine Frage, die für uns auch wichtig ist, wäre zu den Myomektomien und den

Hysterektomien. Werden die vorwiegend stationär oder wird ein relevanter Teil auch ambulant durchgeführt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen?

**Herr Prof. Dr. Renner (Klinikverbund Südwest):** Darf ich starten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Renner, Sie dürfen starten.

**Herr Prof. Dr. Renner (Klinikverbund Südwest):** Wenn Sie sagen, als absolute Last-Line- und Exitstrategie halte ich dagegen: Es werden immer noch etwa 100.000 Hysterektomien in Deutschland – es sind, glaube ich, noch 90.000, aber sehr viele Hysterektomien – pro Jahr durchgeführt. Deshalb ist das als letzte Linie etwas schwierig, aber ich bin vollkommen Ihrer Meinung. Wir machen viel zu viele Hysterektomien. Wir können Hysterektomien vermeiden, gerade im Alter 40, 45 Jahre aufwärts. Das ist immer Aufklärungssache. Das hängt immer vom Zentrum ab. Aber der Patientin sollen vor einer Hysterektomie Alternativen angeboten werden. Ich halte Linzagolix für eine sehr gute Alternative anstatt einer Hysterektomie; denn, das habe ich gerade gesagt, es macht keinen Sinn, ein Jahr zu behandeln und nach einem Jahr zu sagen, die Myome sind noch da, sie sind vielleicht etwas kleiner, aber jetzt operiere ich. Das heißt, anstelle einer Hysterektomie, um Beschwerden entsprechend in den Griff zu bekommen. Dafür ist die medikamentöse Therapie wie die anderen alternativen Therapien gut.

Myomentfernung, ob ambulant oder stationär: Ich könnte einen längeren Vortrag über die Hybrids und über die Hybrids in unserem Fachgebiet halten, die uns wirklich das Leben extrem schwierig machen. Nicht, weil es sie gibt. Ich finde es super, dass es sie gibt, und ich finde es super, dass ich ambulant Dinge machen kann. Aber weil leider darin so viele technische Fehler sind, können wir nicht planen, wie wir die gerade machen. Die Myome, das wissen Sie, sind teilweise im Hybrid-Katalog enthalten und deshalb schwappt das gerade zum Ambulanten. Aber ich würde sagen, die überwiegende Mehrzahl der Myome, nämlich die großen Myome mit Beschwerden, werden weiterhin stationär gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Römer, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal):** Die Prävalenz von Myomen liegt in der Altersgruppe zwischen 40 und 50 bei 60 Prozent. Davon haben die Hälfte der Frauen Beschwerden. Bei diesen 30 Prozent ist auch die höchste Zahl an Hysterektomien. Gerade für diese Altersgruppe ist es gut, weil es einen überschaubaren Zeitraum für die medikamentöse Therapie darstellt. Sagen wir einmal, bei der 47-jährigen Patientin, bei der man genau weiß, hier kann man diesen Zeitraum überbrücken, bis sich das Thema mit den Blutungen und Myomen durch die Menopause erledigt hat, hat es einen ganz großen Stellenwert. Meiner Meinung nach spart man am Ende des Tages, wenn man das genau durchrechnet, neben den Nachteilen für die Patientin sogar enorme Kosten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Römer. – Frau Ludwig, haben Sie weitere Fragen?

**Frau Dr. Ludwig:** Nein, das war es. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Selbach vom IQWiG, bitte.

**Frau Selbach:** Ich habe eine Frage an die Damen und Herren von Theramex. Ich wollte zunächst einmal positiv erwähnen, dass Sie mit der placebokontrollierten Studie die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs im Dossier adressiert haben. Leider konnten Sie dann keine Studie identifizieren, mit der Sie den indirekten Vergleich hätten durchführen können, sodass wir leider keine geeigneten Daten haben. Darin sind wir uns einig. Ich möchte noch einmal betonen, dass das aber kein formales Fazit, sondern eine inhaltliche Bewertung der Datenlage ist. Aus dem Grund möchte ich noch einmal nachfragen, ob von Ihrer Seite Ansätze geplant sind, an der Datenlage vielleicht noch etwas zu verbessern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu? Frau Dr. von Wulffen, bitte.

**Frau Dr. von Wulffen (Theramex):** Wir haben uns hinsichtlich der Evidenzdarstellung zum Zusatznutzen für Linzagolix die Möglichkeiten auch im Rahmen eines indirekten Vergleichs angeschaut und aufgrund verschiedener Limitationen, insbesondere auf der Ebene der Basischarakteristika oder der Einschlusskriterien der Patientinnen in die jeweiligen Studien, davon abgesehen, da aus unserer Sicht zu große Unsicherheiten bestanden hätten, die für die Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der formalen Vorgaben zur Nutzenbewertung, in dem Kontext formal, also der Fragestellung, die sich formal aus der Nutzenbewertung ergibt, nicht genügt hätten.

Dementsprechend haben wir im Dossier einen medizinischen Nutzen basierend auf den pivotalen Studien PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2 dargelegt, wo sich eine sehr überzeugende Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber beobachtendem Abwarten zeigen. Aber darüber hinausgehend haben wir leider keine Daten mehr. Von daher planen wir keine weiteren Daten oder haben im Rahmen der Stellungnahme keine weiteren Daten eingereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es kommt dann auch nichts mehr. Okay. Danke schön. – Ich frage noch einmal Frau Selbach: Nachfrage? Die Antwort war eigentlich klar.

**Frau Selbach:** Danke, die Frage ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte, Beschwerden? – Keine. Dann sind wir durch. Der Sachverhalt ist relativ klar. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, wenn gewünscht, eine kurze Zusammenfassung zu machen. Frau Dr. von Wulffen, bitte.

**Frau Dr. von Wulffen (Theramex):** Gerne fasse ich noch einmal zusammen. Vielen Dank an alle Beteiligten für die Fragen und Antworten, die beigesteuert wurden. Als kurze Zusammenfassung: Was haben wir heute insbesondere diskutiert? Ich denke, das wurde deutlich. Wir haben nach wie vor eine sehr limitierte Versorgung der Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen, insbesondere hinsichtlich der langfristigen Therapie mit hormonfreien medikamentösen Optionen, also für solche Patientinnen, die aufgrund von Kontraindikationen oder Risikofaktoren eine Therapie mit hormonhaltigen Substanzen oder einer integrierten, hormonhaltigen Add-back-Therapie nicht erhalten können und dadurch nach wie vor oftmals invasiv behandelt werden müssen.

Linzagolix ist der erste GnRH-Rezeptorantagonist, der eine individuelle, symptom- und bedürfnisorientierte Behandlung aller Patientinnen ermöglicht, also auch solcher Patientinnen, die eine Kontraindikation, Risikofaktoren oder die informierte Entscheidung gegen eine hormonelle Add-back-Therapie getroffen haben. Die flexible Dosierung und die flexible Kombination mit der Add-back-Therapie wurden deutlich als Vorteile angesprochen – bei gleichzeitig sehr guter Wirksamkeit und einem guten Sicherheitsprofil.

Von daher freuen wir uns auf den Beschluss des G-BA, auch wenn wir erwarten können, was formal der Ausgang sein wird, freuen uns aber, dass heute insbesondere die klinischen Experten unabhängig von dieser Bewertung den medizinischen Stellenwert und den Nutzen dieser Therapie in der Versorgung von Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen darlegen konnten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau von Wulffen. Ich danke für die Vorfreude auf unseren Beschluss, das haben wir relativ selten. Herzlichen Dank an Sie, das ganze Team von Theramex und Herrn Professor Renner und Herrn Professor Römer. Wir können damit diese Anhörung beenden. Wir werden das natürlich diskutieren, aber es ist klar, die Evidenzlage ist so, wie sie ist. Vor diesem Hintergrund wird es sicherlich keine großen Überraschungen geben. Trotzdem war es spannend, was wir in der letzten halben Stunde diskutiert haben. Herzlichen Dank. Damit beende ich diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:32 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-232 Linzagolix**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Linzagolix

zur Behandlung der Symptome bei Gebärmutter-Myomen

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht II „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Hysterektomie  
Myomenukleation  
(perkutane Transkatheter-)Embolisation (stationär)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über die Aufnahme der Uterus-Ballon-Therapie (Behandlung der Menorrhagie/ Hypermenorrhoe) in Anlage B der Richtlinie über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB): „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen.“ – vom 16. Oktober 2000

Bewertung der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus“ nach § 137h SGB V (16. März 2017)

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a SGB V zu Relugolix/E2/NETA (17. Februar 2022)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linzagolix H01CC04 Yselty	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Yselty® wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.
<b>GnRH-Analoga</b>	
Goserelin L02AE03 Zoladex®-Gyn	Symptomatischer Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie. (Stand FI: April 2015)  <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Behandlung des Uterus myomatosus sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.</i>
Leuprorelin L02AE02 Trenantone®-Gyn	Symptomatischer Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung in den Eierstöcken angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie. (Stand FI: August 2018)  <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Dauer der Anwendung ist auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen.</i>
Triptorelin L02AE04 Decapeptyl Gyn	Bei symptomatischem Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Verkleinerung einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie. (Stand FI: März 2015)  <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Wegen der möglichen Wirkung auf die Knochendichte sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4.).</i>
<b>GnRH-Antagonisten</b>	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Relugolix/Estradiol/ Norethistosteron H01CC5 Ryeqo®	Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen. (Stand FI: Oktober 2021)
--	--

### Progesteron-Rezeptor-Antagonisten

Ulipristalacetat G03XB02 Esmya®	<p>Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmuttermyome bei erwachsenen Frauen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind. (FI Stand: Januar 2021)</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: „[...] Der behandelnde Arzt sollte die Patientin über die Notwendigkeit von Behandlungspausen aufklären. Es liegen Untersuchungen für wiederholte Intervall-Behandlungen von bis zu 4 Intervall-Behandlungen vor.“</i></p>
---------------------------------------	--

### Gestagene

Chlormadinon G03DB06 Chlormadinon- Jenapharm	<p>unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und Dysmenorrhoe. (Stand FI: April 2018)</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.4. der Fachinformation: Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. [...]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose</li> </ul>
Levonorgestrel G02BA03 Mirena®	<p>Kontrazeption, Hypermenorrhoe (Stand FI: Mai 2020)</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen):</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

*[...] Angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen. [...]*

### Andere

Tranexamsäure  
B02AA02  
(Cyklokapron®)

Bei Hypermenorrhoe (zu starke Monatsblutung).  
(Stand FI: Juli 2016)

*Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Die empfohlene Dosierung beträgt 3x täglich 2 Filmtabletten, solange eine Behandlung erforderlich ist, höchstens jedoch für die Dauer von 4 Tagen. [...]*

Quellen: Amice-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-232 (Linzagolix)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 15. September 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	15
3.3 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen.....	27

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
COCP	combined oral contraceptive pill
CVR	Contraceptive vaginal ring
EA	endometrial ablation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRHa	Gonadotropin-releasing hormone agonists
GoR	Grade of Recommendations
HMB	Heavy menstrual bleeding
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LIUS	levonorgestrel intrauterine system
LoE	Level of Evidence
MBL	Menstrual blood loss
MRI	magnetic resonance imaging
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
OR	Odds Ratio
PBAC	Pictorial Bleeding Assessment Chart
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPRM	Selective progesterone receptor modulators
TA	tranexamic acid
TRIP	Turn Research into Practice Database
UAE	uterine artery embolisation
UPA	Ulipristalacetat
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Zur Behandlung erwachsener Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Uterusmyome durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.06.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 512 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Bofill Rodriguez M et al., 2020 [1].**

Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding.

#### **Fragestellung**

To determine the effectiveness, acceptability and safety of progestogen-releasing intrauterine devices in reducing heavy menstrual bleeding.

#### **Methodik**

##### Population:

- Women of reproductive years with regular heavy periods measured either objectively (by the alkaline haematin method), semi-objectively (by PBAC score) or subjectively (patient perception)

##### Intervention/Komparator:

- Progestogen-releasing intrauterine devices versus no treatment, placebo or any other medical or surgical treatment for the reduction of HMB.

##### Endpunkte:

- Menstrual bleeding (primärer Endpunkt), QoL, adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecology and Fertility Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO and CINAHL (from inception to June 2019)

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 RCTs (2511 women)

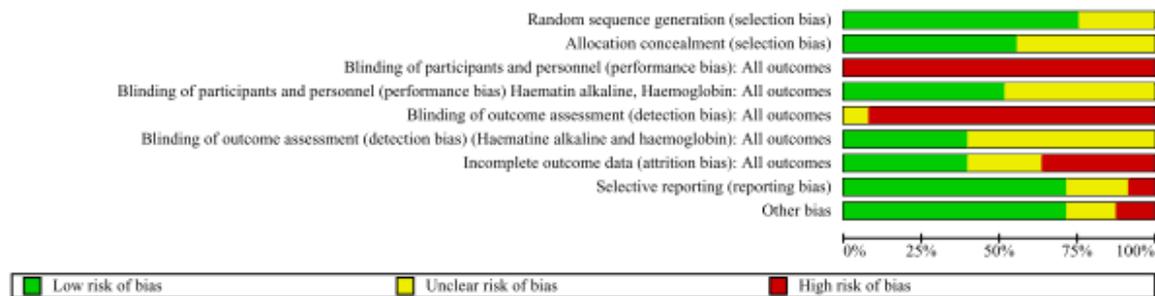
##### Charakteristika der Population:

- A majority of trials excluded women with fibroids of any kind or either those greater than a certain diameter or those large enough to distort the uterine cavity. One research group investigated the effects of treatments separately in women with fibroids (but excluding submucous fibroids of any size distorting the uterine cavity or intramural or subserous fibroids greater than 5 cm in diameter) and women without any evidence of fibroids (in two separate publications). Many studies required women to have completed their families. Menstrual blood loss was usually confirmed by the alkaline haematin method or Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC) scores prior to the initiation of treatment in consecutive menstrual cycles but in two trials, women were eligible if they considered their menstrual blood flow excessive. In one trial, participants complaining of HMB were only included if they had confirmed adenomyosis, but in two other trials adenomyosis was an exclusion criterion. One trial investigated the effects of

treatments for HMB in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement.

### Qualität der Studien:

**Figure 2. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.**



### Studienergebnisse:

- LNG-IUS versus other medical therapy
  - The other medical therapies were norethisterone acetate, medroxyprogesterone acetate, oral contraceptive pill, mefenamic acid, tranexamic acid or usual medical treatment (where participants could choose the oral treatment that was most suitable).
  - The LNG-IUS may improve HMB, lowering menstrual blood loss according to the alkaline haematin method (mean difference (MD) 66.91 mL, 95% confidence interval (CI) 42.61 to 91.20; 2 studies, 170 women; low-certainty evidence); and the Pictorial Bleeding Assessment Chart (MD 55.05, 95% CI 27.83 to 82.28; 3 studies, 335 women; low-certainty evidence).
  - We are uncertain whether the LNG-IUS may have any effect on women's satisfaction up to one year (RR 1.28, 95% CI 1.01 to 1.63; 3 studies, 141 women; I<sup>2</sup> = 0%, very low-certainty evidence). The LNG-IUS probably leads to slightly higher quality of life measured with the SF-36 compared with other medical therapy (MD 2.90, 95% CI 0.06 to 5.74; 1 study: 571 women; moderate-certainty evidence) or with the Menorrhagia Multi-Attribute Scale (MD 13.40, 95% CI 9.89 to 16.91; 1 trial, 571 women; moderate-certainty evidence).
  - The LNG-IUS and other medical therapies probably give rise to similar numbers of women with serious adverse events (RR 0.91, 95% CI 0.63 to 1.30; 1 study, 571 women; moderate-certainty evidence). Women using other medical therapy are probably more likely to withdraw from treatment for any reason (RR 0.49, 95% CI 0.39 to 0.60; 1 study, 571 women, moderate-certainty evidence) and to experience treatment failure than women with LNG-IUS (RR 0.34, 95% CI 0.26 to 0.44; 6 studies, 535 women; moderate-certainty evidence).
- LNG-IUS versus endometrial resection or ablation (EA)
  - Bleeding outcome results are inconsistent. We are uncertain of the effect of the LNG-IUS compared to EA on rates of amenorrhoea (RR 1.21, 95% CI 0.85 to 1.72; 8 studies, 431 women; I<sup>2</sup> = 21%; low-certainty evidence) and hypomenorrhoea (RR 0.98, 95% CI 0.73 to 1.33; 4 studies, 200 women; low-certainty evidence) and eumenorrhoea (RR 0.55, 95% CI 0.30 to 1.00; 3 studies, 160 women; very low-certainty evidence). We are uncertain whether both treatments may have similar rates of satisfaction with treatment at 12 months (RR 0.95, 95% CI 0.85 to 1.07; 5 studies, 317 women; low-certainty evidence).

- We are uncertain if the LNG-IUS compared to EA has any effect on quality of life, measured with SF-36 (MD -14.40, 95% CI -22.63 to -6.17; 1 study, 33 women; very low-certainty evidence). Women with the LNG-IUS compared with EA are probably more likely to have any adverse event (RR 2.06, 95% CI 1.44 to 2.94; 3 studies, 201 women; moderate-certainty evidence). Women with the LNG-IUS may experience more treatment failure compared to EA at one year follow up (persistent HMB or requirement of additional treatment) (RR 1.78, 95% CI 1.09 to 2.90; 5 studies, 320 women; low-certainty evidence); or requirement of hysterectomy may be higher at one year follow up (RR 2.56, 95% CI 1.48 to 4.42; 3 studies, 400 women; low-certainty evidence).
- LNG-IUS versus hysterectomy
  - We are uncertain whether the LNG-IUS has any effect on HMB compared with hysterectomy (RR for amenorrhoea 0.52, 95% CI 0.39 to 0.70; 1 study, 75 women; very low-certainty evidence).
  - We are uncertain whether there is difference between LNG-IUS and hysterectomy in satisfaction at five years (RR 1.01, 95% CI 0.94 to 1.08; 1 study, 232 women; low-certainty evidence) and quality of life (SF-36 MD 2.20, 95% CI -2.93 to 7.33; 1 study, 221 women; low-certainty evidence).
  - Women in the LNG-IUS group may be more likely to have treatment failure requiring hysterectomy for HMB at 1-year follow-up compared to the hysterectomy group (RR 48.18, 95% CI 2.96 to 783.22; 1 study, 236 women; low-certainty evidence).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) results in a larger reduction in menstrual blood loss from baseline in women with HMB compared to other medical treatment or placebo, including selected women with fibroids. It appears to be more effective than oral medical therapies and results in better quality of life, higher satisfaction with treatment and lower withdrawal from treatment at two years.

There is very limited and low-quality evidence that the LNG-IUS appeared to have similar effectiveness to endometrial ablation methods; and quality of life outcomes were similar. The LNG-IUS is associated with adverse events such as breast or pelvic pain and bloating when compared with other treatments, which are not directly comparable to the adverse events encountered with surgery. Both the LNG-IUS and hysterectomy improved health related quality of life, which was most apparent within the five years after treatment. Although many women treated with the LNG-IUS eventually had hysterectomy (up to 46% within 10 years), the LNG-IUS remained cost effective.

---

### **Sangkomkamhang UA et al., 2020 [8].**

Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy).

#### **Fragestellung**

To determine the effectiveness of progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems in treating premenopausal women with uterine fibroids.

#### **Methodik**

##### Population:

- premenopausal women with uterine fibroids

Intervention:

- Experimental interventions included oral progestogens, depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) intramuscular injections, or progestin-releasing intrauterine devices (IUS)

Komparator:

- no treatment, placebo, medical therapy, or surgical procedures

Endpunkte:

- Uterine fibroid-related symptoms, abnormal uterine bleeding (blood loss), measured by objective disease measures, such as haemoglobin, haematocrit, or ferritin levels; pain assessed subjectively by the individual or with a visual analogue scale (VAS)
- Fibroid size
- Quality of life
- Recurrence rate, with the possibility of needing additional therapy
- Adverse events, such as acne, weight gain, bloating, breast tenderness, and expulsion of the IUS
- Cost effectiveness

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, and PsycINFO databases to July 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE approach

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

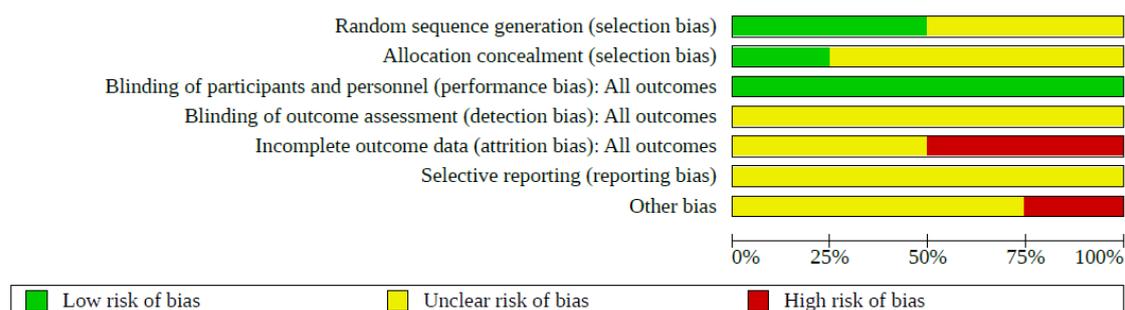
- four studies with 221 women

Charakteristika der Population:

- The four studies included a total of 221 women, who ranged in age between 25 and 49 years. Two studies included 131 women with fibroids with heavy menstruation or menorrhagia (Inki 2002; Sayed 2011). Two studies included 90 with abnormal uterine bleeding secondary to uterine fibroids (Brito 2017; Tosun 2014).

Qualität der Studien:

**Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each 'Risk of bias' item presented as percentages across all included studies**



### Studienergebnisse:

- Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUS) versus hysterectomy
  - There was no information on the outcomes of interest, including adverse events.
- LNG-IUS versus low dose combined oral contraceptive (COC)
  - At 12 months, we are uncertain whether LNG-IUS reduced the percentage of abnormal uterine bleeding, measured with the alkaline hematin test (mean diHerenca (MD) 77.50%, 95% confidence interval (CI) 70.44 to 84.56; 1 RCT, 44 women; very low-quality evidence), or the pictorial blood assessment chart (PBAC; MD 34.50%, 95% CI 11.59 to 57.41; 1 RCT, 44 women; very low-quality evidence); increased haemoglobin levels (MD 1.50 g/dL, 95% CI 0.85 to 2.15; 1 RCT, 44 women; very low-quality evidence), or reduced fibroid size more than COC (MD 1.90%, 95% CI -12.24 to 16.04; 1 RCT, 44 women; very low-quality evidence). The study did not measure adverse events.
- LNG-IUS versus oral progestogen (norethisterone acetate (NETA))
  - Compared to NETA, we are uncertain whether LNG-IUS reduced abnormal uterine bleeding more from baseline to six months (visual bleeding score; MD 23.75 points, 95% CI 1.26 to 46.24; 1 RCT, 45 women; very low-quality evidence); increased the percentage of change in haemoglobin from baseline to three months (MD 4.53%, 95% CI 1.46 to 7.60; 1 RCT, 48 women; very low-quality evidence), or from baseline to six months (MD 10.14%, 95% CI 5.57 to 14.71; 1 RCT, 45 women; very low-quality evidence). The study did not measure fibroid size. Spotting (adverse event) was more likely to be reported by women with the LNG-IUS (64.3%) than by those taking NETA (30%; 1 RCT, 45 women; very low-quality evidence).
- Oral progestogen (dienogest, desogestrel) versus goserelin acetate
  - Compared to goserelin acetate, we are uncertain whether abnormal uterine bleeding was reduced at 12 weeks with dienogest (PBAC; MD 216.00 points, 95% CI 149.35 to 282.65; 1 RCT, 14 women; very low-quality evidence) or desogestrel (PBAC; MD 78.00 points, 95% CI 28.94 to 127.06; 1 RCT, 16 women; very low-quality evidence). Vasomotor symptoms (adverse events, e.g. hot flashes) are only associated with goserelin acetate (55%), not with dienogest (1 RCT, 14 women; very low-quality evidence) or with desogestrel (1 RCT, 16 women; very low-quality evidence). The study did not report fibroid size.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Because of very low-quality evidence, we are uncertain whether the LNG-IUS reduces abnormal uterine bleeding or increases haemoglobin levels in premenopausal women with uterine fibroids, compared to COC or norethisterone acetate. There was insufficient evidence to determine whether the LNG-IUS reduces the size of uterine fibroids compared to COC. We are uncertain whether oral progestogens reduce abnormal uterine bleeding as effectively as goserelin acetate, but women reported fewer adverse events, such as hot flashes.

---

### **Lethaby A et al., 2019 [6].**

Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding.

### **Fragestellung**

To determine the efficacy of combined hormonal contraceptives (pills, vaginal ring or patch) compared with other medical therapies, placebo, or no therapy in the treatment of HMB. A secondary objective was to compare the COCP with the CVR.

## Methodik

### Population:

- Women of reproductive years
- Regular heavy periods measured either objectively or subjectively assessed at baseline for at least one-month follow-up
- Type of settings: primary care, family planning, or specialist clinic

### Intervention/Komparator:

- Combined hormonal contraceptives (pills, ring, or patch) versus other methods of medical treatment, no treatment or placebo for heavy menstrual bleeding. All types and dosages of combined hormonal contraceptives were considered.

### Endpunkte:

- Menstrual blood loss (MBL), QoL, adverse events

### Recherche/Suchzeitraum:

- Gynecology and Fertility Group trials register, MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL and PsycINFO (search dates: Oct 1996, May 2002, June 2004, April 2006, June 2009, July 2017 and September 2018)

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

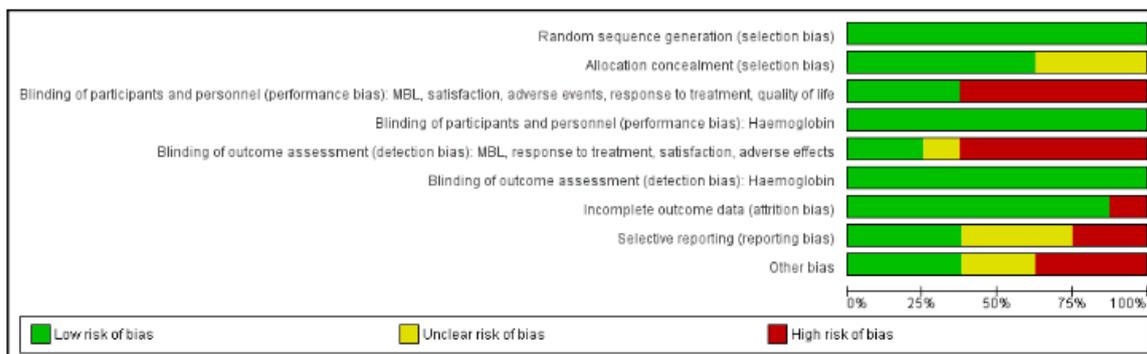
- Eight studies with 805 participants were included in this update of the review.

### Charakteristika der Population:

- (...) Three of the eight studies did not exclude participants if they had small fibroids (Agarwal 2016; Dahiya 2016; Endrikat 2009). Two trials (Fraser 2011; Jensen 2011) also included women with prolonged bleeding; however, most of the women had HMB (91% and 93% in Fraser 2011 and 76% and 86% in Jensen 2011). In these two studies, where possible, outcome data were restricted to the subgroup in the trials that had confirmed HMB. (...)

### Qualität der Studien:

**Figure 2. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.**



### Studienergebnisse:

- COCP versus placebo
  - COCP, with a step-down oestrogen and step-up progestogen regimen, improved response to treatment (return to menstrual 'normality') (OR 22.12, 95% CI 4.40 to 111.12; 2 trials; 363 participants; I<sup>2</sup> = 50%; moderate-quality evidence), and lowered MBL (OR 5.15, 95% CI 3.16 to 8.40; 2 trials; 339 participants; I<sup>2</sup> = 0%; moderate-quality evidence) when compared to placebo. The results suggested that, if the chance of 'successful' treatment was 3% in women taking placebo, then COCP increased this chance from 12% to 77% in women with unacceptable HMB. Minor adverse events, in particular breast pain, were more common with COCP. No study in this comparison reported semi-objectively assessed MBL or participant satisfaction with treatment.
- COCP versus other medical treatments
  - Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): There was insufficient evidence to determine whether the COCP reduced MBL when compared to NSAIDs (mefenamic acid and naproxen). No study in this comparison reported semi-objectively assessed MBL, subjectively assessed MBL, participant satisfaction with treatment or adverse events.
  - Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG IUS): The LNG IUS was more effective than COCP in reducing MBL (OR 0.21, 95% CI 0.09 to 0.48; 2 trials; 151 participants; I<sup>2</sup> = 0%; low-quality evidence) but it was not clear whether satisfaction with treatment or adverse effects varied according to which treatment was used. No study in this comparison reported semi-objectively assessed MBL or subjectively assessed MBL.
- Contraceptive vaginal ring (CVR) versus other medical treatments
  - COCP: COCP was compared with CVR in two trials. There were discrepancies between some of the findings and there was no evidence of a benefit for one treatment compared to the other for response to treatment, MBL or participant satisfaction with treatment. There was a greater likelihood of nausea with COCP. No study in this comparison reported objectively assessed MBL or subjectively assessed MBL.
  - Progestogens: CVR was compared to long course progestogens in one trial. It is possible that CVR increased the odds of satisfaction; but we are uncertain whether CVR improved MBL. The evidence was based on small numbers of participants and was very low quality, so definitive conclusions could not be reached. No study in this comparison reported objectively assessed MBL, subjectively assessed MBL, or adverse events.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Moderate-quality evidence suggests that the combined oral contraceptive pill over six months reduces HMB in women with unacceptable HMB from 12% to 77% (compared to 3% in women taking placebo). When compared with other medical options for HMB, COCP was less effective than the LNG IUS. Limited evidence suggested that COCP and CVR had similar effects. There was insufficient evidence to determine comparative efficacy of combined hormonal contraceptives with NSAIDs, or long course progestogens.

---

**Bryant-Smith AC et al., 2018 [2].**

Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding.

**Fragestellung**

To determine the effectiveness and safety of antifibrinolytic medications as a treatment for heavy menstrual bleeding.

**Methodik**

Population:

- Women of reproductive age, who are having regular heavy periods (measured either objectively or subjectively), undertake at least two months' follow-up whilst on treatment, and who are recruited from primary care, family planning, or a specialist clinic setting were eligible for inclusion.

Intervention/Komparator:

- We included trials comparing antifibrinolytic agents (e.g. tranexamic acid and its precursors) versus no treatment, placebo, or any other medical (non-surgical) therapy. We excluded studies that used combined treatments (e.g. a LIUS with concurrent oral TXA)

Endpunkte:

- Menstrual blood loss (MBL) (primärer Endpunkt), QoL, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecology and Fertility (CGF) Group trials register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO and 2 trials registers in November 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

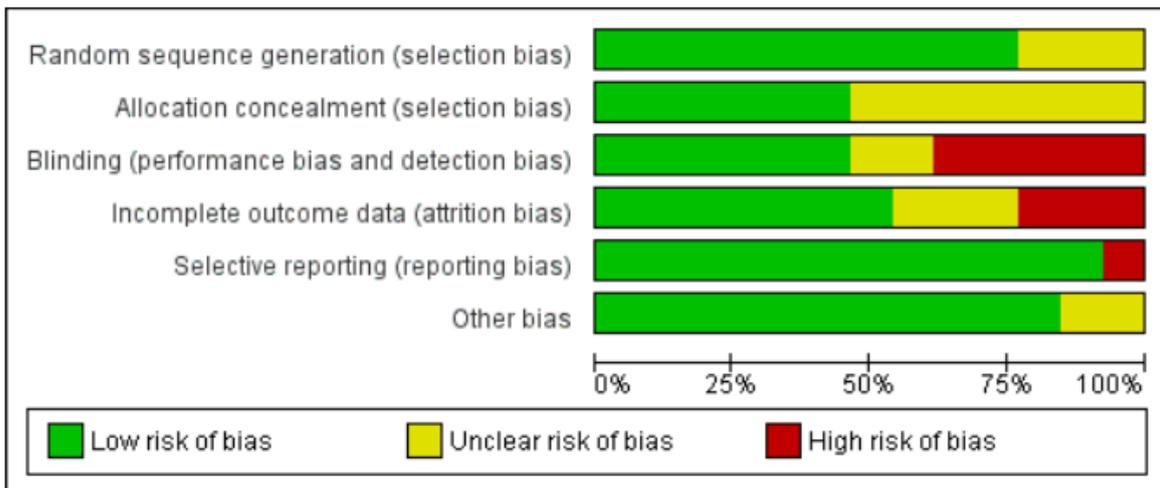
- 13 RCTs (1312 participants analysed)

Charakteristika der Population:

- The studies (1312 participants) included 582 women in the control (non-antifibrinolytic) groups and 778 in the intervention (i.e. tranexamic acid) groups. Their age ranged across studies from 15 to 50 years
- (...) Fathima 2012 included women with leiomyomata. Goshtasebi 2013 and Kriplani 2006 excluded women found to have uterine leiomyomata, whilst Freeman 2011 and Lukes 2010 only excluded women with fibroids thought to warrant surgical management. Goshtasebi 2015 excluded women with fibroids greater than 3 cm in diameter, and Kiseli 2016 excluded women with fibroids that were greater than 2 cm or indented the uterine cavity on ultrasound. (...)

### Qualität der Studien:

**Figure 2. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.**



### Studienergebnisse:

- Antifibrinolytics (TXA or Kabi) versus no treatment or placebo
  - When compared with a placebo, antifibrinolytics were associated with reduced mean blood loss (MD  $-53.20$  mL per cycle, 95% CI  $-62.70$  to  $-43.70$ ;  $I^2 = 8\%$ ; 4 RCTs, participants = 565; moderate-quality evidence) and higher rates of improvement (RR 3.34, 95% CI 1.84 to 6.09; 3 RCTs, participants = 271; moderate-quality evidence). This suggests that if 11% of women improve without treatment, 43% to 63% of TXA was associated with reduced mean blood loss (MD  $-73.00$  mL per cycle, 95% CI  $-123.35$  to  $-22.65$ ; 1 RCT, participants = 49; low-quality evidence) and higher likelihood of improvement (RR 1.43, 95% CI 1.18 to 1.74;  $I^2 = 0\%$ ; 2 RCTs, participants = 161; low-quality evidence). This suggests that if 61% of women improve with NSAIDs, 71% to 100% of women will do so with TXA. Adverse events were uncommon and no comparative data were available. No thromboembolic events were reported.
- TXA versus ethamsylate
  - TXA was associated with reduced mean blood loss (MD 100 mL per cycle, 95% CI  $-141.82$  to  $-58.18$ ; 1 RCT, participants = 53; low-quality evidence), but there was insufficient evidence to determine whether the groups differed in rates of improvement (RR 1.56, 95% CI 0.95 to 2.55; 1 RCT, participants = 53; very low quality evidence) or withdrawal due to adverse events (RR 0.78, 95% CI 0.19 to 3.15; 1 RCT, participants = 53; very low quality evidence).
- TXA versus herbal medicines (Safoof Habis and Punica granatum)
  - TXA was associated with a reduced mean PBAC score after three months' treatment (MD  $-23.90$  pts per cycle, 95% CI  $-31.92$  to  $-15.88$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 2 RCTs, participants = 121; low-quality evidence). No data were available for rates of improvement. TXA was associated with a reduced mean PBAC score three months after the end of the treatment phase (MD  $-10.40$  points per cycle, 95% CI  $-19.20$  to  $-1.60$ ;  $I^2$  not applicable; 1 RCT, participants = 84; very low quality evidence). There was insufficient evidence to determine whether the groups differed in rates of adverse events (RR 2.25, 95% CI 0.74 to 6.80; 1 RCT, participants = 94; very low quality evidence). No thromboembolic events were reported.
- TXA versus levonorgestrel intrauterine system (LIUS)

- TXA was associated with a higher median PBAC score than LIUS (median difference 125.5 points; 1 RCT, participants = 42; very low quality evidence) and a lower likelihood of improvement (RR 0.43, 95% CI 0.24 to 0.77; 1 RCT, participants = 42; very low quality evidence). This suggests that if 85% of women improve with LIUS, 20% to 65% of women will do so with TXA. There was insufficient evidence to determine whether the groups differed in rates of adverse events (RR 0.83, 95% CI 0.25 to 2.80; 1 RCT, participants = 42; very low quality evidence). No thromboembolic events were reported.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Antifibrinolytic treatment (such as TXA) appears effective for treating HMB compared to placebo, NSAIDs, oral luteal progestogens, ethamsylate, or herbal remedies, but may be less effective than LIUS. There were too few data for most comparisons to determine whether antifibrinolytics were associated with increased risk of adverse events, and most studies did not specifically include thromboembolism as an outcome.

## 3.2 Systematische Reviews

---

### Ghonim M et al., 2019 [3].

A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids.

#### **Fragestellung**

To assess the effectiveness of UPA in women with symptomatic uterine fibroids.

#### **Methodik**

##### Population:

- women of reproductive age with symptomatic uterine fibroids

##### Intervention:

- UPA

##### Komparator:

- placebo/no treatment/any pharmacological intervention

##### Endpunkte:

- Amenorrhea, Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFSQOL) assessment: symptom severity, control of heavy menstrual blood loss, and adverse events including endometrial changes

##### Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and CINHAL on December 31, 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

#### **Ergebnisse**

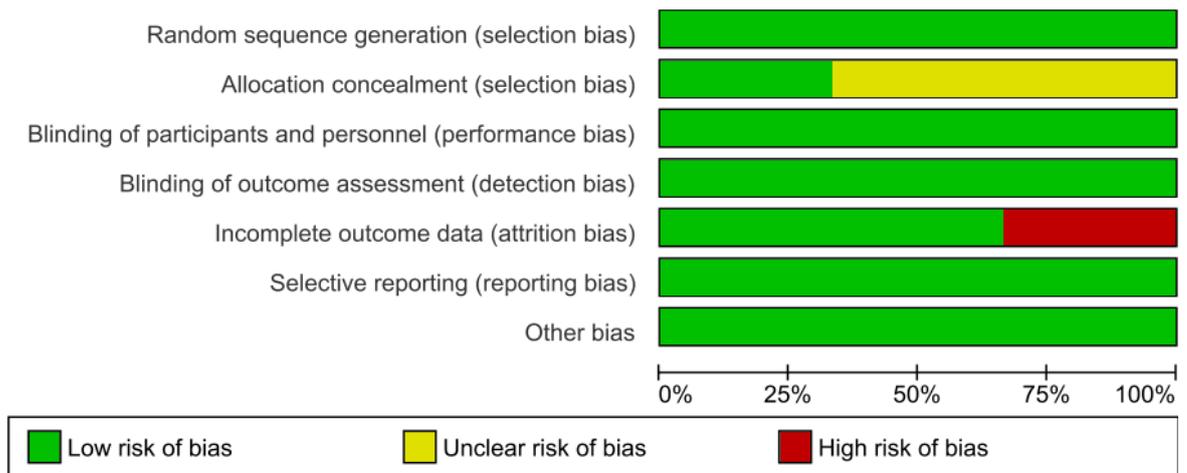
##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- six RCTs (1121 participants)

##### Charakteristika der Population:

- All studies included women of reproductive age (ranging from 18 to 50 years), who had symptomatic fibroids (menorrhagia, pelvic pressure).

### Qualität der Studien:



**FIGURE 3** Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

### Studienergebnisse:

- Five studies (882 participants) compared UPA with placebo. UPA significantly achieved amenorrhea (RR 24.54; 95% CI, 10.82–55.64), reduced blood loss, and improved quality of life with insufficient evidence from RCTs for adverse events.
- There was insufficient evidence for improved outcomes when UPA was compared with leuprolide acetate.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, evidence suggests that a 3- month treatment with oral UPA, compared with placebo, induces amenorrhea, improves fibroid- related symptom severity, and controls heavy menstrual bleeding. There is low- certainty evidence about undesirable effects and there is still insufficient evidence regarding UPA versus leuprolide acetate.

### *Kommentare zum Review*

Es liegt ein weiterer SR zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Kounidas et al., 2021 [4]

### 3.3 Leitlinien

---

#### **NICE, 2018 [7].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Heavy menstrual bleeding: assessment and management

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline covers assessing and managing heavy menstrual bleeding (menorrhagia).

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- In May 2021 we reviewed this guideline and reinstated recommendations on ulipristal acetate (Esmya) for uterine fibroids, including measures to mitigate the risk of serious liver injury.
- March 2020: In response to updated MHRA advice on the use of ulipristal acetate (Esmya) to say that healthcare professionals should contact patients currently taking Esmya for uterine fibroids as soon as possible and advise them to stop their treatment, we have amended recommendations 1.5.10, 1.5.13 and 1.5.17 and withdrawn recommendations 1.5.11 and 1.5.12. These recommendations may be reinstated or amended again at a later date depending on the outcome of the safety review now in progress.
- These recommendations are marked as [2007, amended 2020] if the evidence was reviewed in 2007, or [2018, amended 2020] if the evidence was reviewed in 2018.
- March 2018: This guideline is an update of NICE guideline CG44 (published January 2007) and replaces it.

##### LoE/GoR

- GRADE & Empfehlungen anhand „Formulierungen“

##### Sonstige methodische Hinweise

- This guideline replaces CG44.
- This guideline is the basis of QS47.

## Recommendations:

### Women with suspected submucosal fibroids, polyps or endometrial pathology

- 1.3.4 Offer outpatient hysteroscopy to women with HMB if their history suggests submucosal fibroids, polyps or endometrial pathology because:
  - they have symptoms such as persistent intermenstrual bleeding or
  - they have risk factors for endometrial pathology (see recommendation 1.3.10). [2018]
- 1.3.5 Ensure that outpatient hysteroscopy services are organised and the procedure is performed according to best practice, including:
  - advising women to take oral analgesia before the procedure
  - vaginoscopy as the standard diagnostic technique, using miniature hysteroscopes (3.5 mm or smaller). [2018]
- 1.3.6 Ensure that hysteroscopy services are organised to enable progression to 'see-and-treat' hysteroscopy in a single setting if feasible. [2018]
- 1.3.7 Explain to women with HMB who are offered outpatient hysteroscopy what the procedure involves and discuss the possible alternatives. [2018]
- 1.3.8 If a woman declines outpatient hysteroscopy, offer hysteroscopy under general or regional anaesthesia. [2018]
- 1.3.9 For women who decline hysteroscopy, consider pelvic ultrasound, explaining the limitations of this technique for detecting uterine cavity causes of HMB. [2018]
- 1.3.10 Consider endometrial biopsy at the time of hysteroscopy for women who are at high risk of endometrial pathology, such as:
  - women with persistent intermenstrual or persistent irregular bleeding, and women with infrequent heavy bleeding who are obese or have polycystic ovary syndrome
  - women taking tamoxifen
  - women for whom treatment for HMB has been unsuccessful. [2007, amended 2018]
- 1.3.11 Obtain an endometrial sample only in the context of diagnostic hysteroscopy. Do not offer 'blind' endometrial biopsy to women with HMB. [2018]

### Women with possible larger fibroids

- 1.3.12 Offer pelvic ultrasound to women with HMB if any of the following apply:
  - their uterus is palpable abdominally
  - history or examination suggests a pelvic mass
  - examination is inconclusive or difficult, for example in women who are obese. [2018]

(...)

### 1.4 Information for women about HMB and treatments

- 1.4.1 Provide women with information about HMB and its management. Follow the principles in the NICE guidelines on patient experience in adult NHS services and shared decision making in relation to communication, information and shared decision-making. [2018]
- 1.4.2 Provide information about all possible treatment options for HMB and discuss these with the woman (see section 1.5). Discussions should cover:
  - the benefits and risks of the various options
  - suitable treatments if she is trying to conceive
  - whether she wants to retain her fertility and/or her uterus. [2018]

#### Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)

- 1.4.3 Explain to women who are offered an LNG-IUS:
  - about anticipated changes in bleeding pattern, particularly in the first few cycles and maybe lasting longer than 6 months
  - that it is advisable to wait for at least 6 cycles to see the benefits of the treatment. [2007]
- Note that this is an off-label use for some LNG-IUSs.

#### Impact of treatments on fertility

- 1.4.4 Explain to women about the impact on fertility that any planned surgery or uterine artery embolisation may have, and if a potential treatment (hysterectomy or ablation) involves loss of fertility then opportunities for discussion should be made available. [2007]
- 1.4.5 Explain to women that uterine artery embolisation or myomectomy may potentially allow them to retain their fertility. [2007]

#### Endometrial ablation

- 1.4.6 Advise women to avoid subsequent pregnancy and use effective contraception, if needed, after endometrial ablation. [2007]

#### Hysterectomy

- 1.4.7 Have a full discussion with all women who are considering hysterectomy about the implications of surgery before a decision is made. The discussion should include:
  - sexual feelings
  - impact on fertility
  - bladder function
  - need for further treatment
  - treatment complications
  - her expectations
  - alternative surgery
  - psychological impact. [2007]
- 1.4.8 Inform women about the increased risk of serious complications (such as intraoperative haemorrhage or damage to other abdominal organs) associated with hysterectomy when uterine fibroids are present. [2007]
- 1.4.9 Inform women about the risk of possible loss of ovarian function and its consequences, even if their ovaries are retained during hysterectomy. [2007]

#### 1.5 Management of HMB

- 1.5.1 When agreeing treatment options for HMB with women, take into account:
  - the woman's preferences
  - any comorbidities
  - the presence or absence of fibroids (including size, number and location), polyps, endometrial pathology or adenomyosis
  - other symptoms such as pressure and pain. [2018]

#### Treatments for women with no identified pathology, fibroids less than 3 cm in diameter, or suspected or diagnosed adenomyosis

- 1.5.2 Consider an LNG-IUS as the first treatment for HMB in women with:

- no identified pathology or
- fibroids less than 3 cm in diameter, which are not causing distortion of the uterine cavity or
- suspected or diagnosed adenomyosis. [2018] Note that this is an off-label use for some LNG-IUSs.
- 1.5.3 If a woman with HMB declines an LNG-IUS or it is not suitable, consider the following pharmacological treatments:
  - non-hormonal:
    - tranexamic acid
    - NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)
  - hormonal:
    - combined hormonal contraception
    - cyclical oral progestogens. [2018] Note that this is an off-label use for NSAIDs and some combined hormonal contraceptives.
- 1.5.4 Be aware that progestogen-only contraception may suppress menstruation, which could be beneficial to women with HMB. [2018]
- 1.5.5 If treatment is unsuccessful, the woman declines pharmacological treatment, or symptoms are severe, consider referral to specialist care for:
  - investigations to diagnose the cause of HMB, if needed (see section 1.3) taking into account any investigations the woman has already had and
  - alternative treatment choices, including:
    - pharmacological options not already tried (see recommendations 1.5.2 and 1.5.3)
    - surgical options:
      - second-generation endometrial ablation
      - hysterectomy. [2018]
- 1.5.6 For women with submucosal fibroids, consider hysteroscopic removal. [2018]

#### Treatments for women with fibroids of 3 cm or more in diameter

- 1.5.7 Consider referring women to specialist care to undertake additional investigations and discuss treatment options for fibroids of 3 cm or more in diameter. [2018]
- 1.5.8 If pharmacological treatment is needed while investigations and definitive treatment are being organised, offer tranexamic acid and/or NSAIDs. [2007] Note that this is an off-label use for NSAIDs.
- 1.5.9 Advise women to continue using NSAIDs and/or tranexamic acid for as long as they are found to be beneficial. [2007] Note that this is an off-label use for NSAIDs.
- 1.5.10 For women with fibroids of 3 cm or more in diameter, take into account the size, location and number of fibroids, and the severity of the symptoms and consider the following treatments:
  - pharmacological:
    - non-hormonal:
      - tranexamic acid
      - NSAIDs
    - hormonal:
      - LNG-IUS

- combined hormonal contraception
- cyclical oral progestogens
- ulipristal acetate (this is only indicated for some premenopausal women; see recommendations 1.5.11 and 1.5.12 for more information) [amended 2021]
- uterine artery embolisation for fibroids
- surgical:
  - myomectomy
  - hysterectomy.

Note that this is an off-label use for NSAIDs and some LNG-IUSs. [2018]

- 1.5.11 Only think about ulipristal acetate for the intermittent treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in premenopausal women if:
  - surgery and uterine artery embolisation for fibroids are not suitable, for example, because the risks to a woman outweigh the possible benefits, or
  - surgery and uterine artery embolisation for fibroids have failed, or
  - the woman declines surgery and uterine artery embolisation for fibroids. [2021]
- 1.5.12 Discuss with the woman the risks and possible benefits of intermittent treatment with ulipristal acetate.
  - Advise that ulipristal acetate can be associated with serious liver injury leading to liver failure, and the signs and symptoms to look out for.
  - Measure liver function before starting ulipristal acetate, monthly for the first 2 courses and once before each new treatment course when clinically indicated.
  - If there is no underlying liver injury, and surgery and uterine artery embolisation for fibroids are unsuitable or have failed, consider ulipristal acetate 5 mg (up to 4 courses) for premenopausal women with heavy menstrual bleeding and fibroids of 3 cm or more in diameter, particularly if the haemoglobin level is 102 g per litre or below.
  - If a woman shows signs and symptoms of liver failure, stop ulipristal acetate and perform liver function tests urgently. [2021]
- 1.5.13 Be aware that the effectiveness of pharmacological treatments for HMB may be limited in women with fibroids that are substantially greater than 3 cm in diameter. [2018, amended 2020]
- 1.5.14 Prior to scheduling of uterine artery embolisation or myomectomy, the woman's uterus and fibroid(s) should be assessed by ultrasound. If further information about fibroid position, size, number and vascularity is needed, MRI should be considered. [2007]
- 1.5.15 Consider second-generation endometrial ablation as a treatment option for women with HMB and fibroids of 3 cm or more in diameter who meet the criteria specified in the manufacturers' instructions. [2018]
- 1.5.16 If treatment is unsuccessful:
  - consider further investigations to reassess the cause of HMB (see section 1.3), taking into account the results of previous investigations and
  - offer alternative treatment with a choice of the options described in recommendation 1.5.10. [2018]
- 1.5.17 Pretreatment with a gonadotrophin-releasing hormone analogue before hysterectomy and myomectomy should be considered if uterine fibroids are causing an

enlarged or distorted uterus. [2007, amended 2020] Note that this is an off-label use for some gonadotrophin-releasing hormone analogues.

**Laberge PY et al., 2019 [5].**

Guideline No. 389-Medical Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas - An Addendum.

**Zielsetzung/Fragestellung**

The aim of this guideline is to provide clinicians with an update to the 2015 Clinical Practice Guideline on the Management of Uterine Fibroids.

**Methodik**

Die Leitlinie erfüllt nicht vollständig die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, zur Fragestellung von jeglichen Symptomen aufgrund von Gebärmuttermyomen, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Repräsentatives Gremium: unklar

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: unklar

Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar;

Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Published literature was retrieved through searches of PubMed, CINAHL, and Cochrane Systematic Reviews in February 2015 to April 2018

LoE/ GoR

**Table 1. Key to evidence statements and grading of recommendations, using the ranking of the Canadian Task Force on Preventive Health Care**

Quality of Evidence Assessment <sup>a</sup>	Classification of Recommendations <sup>b</sup>
I: Evidence obtained from at least 1 properly randomized controlled trial	A. There is good evidence to recommend the clinical preventive action.
II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization	B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action.
II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than 1 centre or research group	C. The existing evidence is conflicting and does not allow to make a recommendation for or against use of the clinical preventive action; however, other factors may influence decision making.
II-3: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in the category.	D. There is fair evidence to recommend against the clinical preventive action.
III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	E. There is good evidence to recommend against the clinical preventive action.
	I. There is insufficient evidence (in quantity or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision making.

<sup>a</sup> The quality of evidence reported in these guidelines has been adapted from The Evaluation of Evidence criteria described in the Canadian Task Force on Preventive Health Care.

<sup>b</sup> Recommendations included in these guidelines have been adapted from the Classification of Recommendations criteria described in The Canadian Task Force on Preventive Health Care.

## Recommendations

### CHANGE IN PRACTICE

1. Prolonged medical management of fibroid symptoms is safe and effective.
2. Women treated with ulipristal acetate should undergo liver monitoring.
3. Attempts should be made to correct anemia (hemoglobin <120) prior to elective gynaecologic surgery.

### KEY MESSAGES

1. Prolonged treatment with ulipristal acetate is efficacious and safe.
2. Women treated with ulipristal acetate should undergo liver enzyme monitoring.
3. Gonadotropin-releasing hormone agonists decrease fibroid size, improve anemia, and reduce blood transfusions.

### Recommendations :

1. Prolonged intermittent administration of selective progesterone receptor modulators can be used to treat fibroid-related symptoms and is generally safe, well tolerated, and efficacious (I-B).
2. Women treated with ulipristal acetate should be screened for risk of liver impairment prior to commencing therapy and undergo liver enzyme monitoring monthly during treatment courses and 2 to 4 weeks following completion of the course of therapy. Physicians should be aware of the signs and symptoms of liver failure, and patients should be apprised of the symptoms of liver failure (III-C).
3. Gonadotropin-releasing hormone agonists have been shown to decrease fibroid size, improve anemia, and reduce the probability of perioperative blood transfusions (I-A).
4. Preoperative anemia (hemoglobin <120 g/dL) prior to elective gynaecologic surgery has been associated with adverse outcomes. Attempts should be made to correct anemia with menstrual suppression and/or iron therapy (II-A).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2022) am 02.06.2022

#	Suchfrage
1	[mh leiomyoma]
2	(leiomyoma* OR fibroid* OR fibromyoma* OR fibroleiomyoma*):ti,ab,kw
3	[mh myoma]
4	(myom* OR adenomyom* OR fibroma*):ti,ab,kw
5	#3 OR #4
6	[mh uterus]
7	(uterus OR uteri* OR cervic* OR cervix* OR intramural* OR subserosa* OR submucosa*):ti,ab,kw
8	#6 OR #7
9	#5 AND #8
10	[mh menorrhagia]
11	(Menorrhagia* OR (Heavy NEXT Menstrual NEXT Bleeding*) OR (Heavy NEXT Period*) OR Hypermenorrhoea*):ti,ab,kw
12	[mh Dysmenorrhoea]
13	(Dysmenorrhoea* OR (pain* NEAR/3 menstruat*)):ti,ab,kw
14	#1 OR #2 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#14 with Cochrane Library publication date Between Jun 2017 and Jun 2022

### Systematic Reviews in PubMed am 02.06.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	leiomyoma[MeSH Terms]
2	leiomyoma*[Title/Abstract] OR fibroid*[Title/Abstract] OR fibromyoma*[Title/Abstract] OR fibroleiomyoma*[Title/Abstract]
3	myoma[MeSH Terms]
4	myom*[Title/Abstract] OR adenomyom*[Title/Abstract] OR fibroma*[Title/Abstract]
5	#3 OR #4
6	uterus[MeSH Terms]
7	uterus[Title/Abstract] OR uteri*[Title/Abstract] OR cervic*[Title/Abstract] OR cervix*[Title/Abstract] OR intramural*[Title/Abstract] OR subserosa*[Title/Abstract] OR submucosa*[Title/Abstract]
8	#6 OR #7
9	#5 AND #8
10	#1 OR #2 OR #9

#	Suchfrage
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
12	(#11) AND ("2017/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 02.06.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	leiomyoma[MeSH Terms]
2	leiomyoma*[Title/Abstract] OR fibroid*[Title/Abstract] OR fibromyoma*[Title/Abstract] OR fibroleiomyoma*[Title/Abstract]
3	myoma[MeSH Terms]

#	Suchfrage
4	myom*[Title/Abstract] OR adenomyom*[Title/Abstract] OR fibroma*[Title/Abstract]
5	#3 OR #4
6	uterus[MeSH Terms]
7	uterus[Title/Abstract] OR uteri*[Title/Abstract] OR cervic*[Title/Abstract] OR cervix*[Title/Abstract] OR intramural*[Title/Abstract] OR subserosa*[Title/Abstract] OR submucosa*[Title/Abstract]
8	#6 OR #7
9	#5 AND #8
10	(menorrhagia[MeSH Terms]) OR (dysmenorrhea[MeSH Terms])
11	menorrhagia*[Title/Abstract] OR (heavy[Title/Abstract] AND menstrual[Title/Abstract] AND bleeding*[Title/Abstract]) OR heavy period*[Title/Abstract] OR hypermenorrhea*[Title/Abstract] OR dysmenorrhea*[Title/Abstract] OR (menstruat*[Title/Abstract] AND pain*[Title/Abstract])
12	#1 OR #2 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
14	(#13) AND ("2017/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.06.2022**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V.** Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(6):Cd002126. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002126.pub4>.
2. **Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M.** Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(4):Cd000249. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000249.pub2>.
3. **Ghonim M, Magdy R, Sabbour M, Ghonim M, Nabhan A.** A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet 2019;146(2):141-148.
4. **Kounidas G, Kastora SL, Barnott E, Black L, Robinson-Burke T, Gould A, et al.** Efficacy of ulipristal acetate in women with fibroid induced menorrhagia: a systematic review and meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021;50(9):102173.
5. **Laberge PY, Murji A, Vilos GA, Allaire C, Leyland N, Sony S.** Guideline no. 389; medical management of symptomatic uterine leiomyomas: an addendum. J Obstet Gynaecol Can 2019;41(10):1525-1528.
6. **Lethaby A, Wise MR, Weterings MAJ, Bofill Rodriguez M, Brown J.** Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(2):Cd000154. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000154.pub3>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Heavy menstrual bleeding: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 02.06.2022]. (NICE Guideline; Band 88). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
8. **Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Pattanittum P.** Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy). Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(11):Cd008994. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008994.pub3>.

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2022-B-232**

**Kontaktdaten**

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.10.2022

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

...wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zunächst sollte definiert werden, welche Symptome bei Vorliegen von Myomen gemeint sind – am häufigsten treten wohl Blutungsstörungen auf im Sinne von Menorrhagien, oft deutlich anämisierend. Als Symptome können aber auch Schmerzen, Sterilität, Defäkationsstörungen o. Ä. je nach Anzahl, Lage und Größe von Myomen auftreten. Letztere Symptome sind allerdings nicht intermittierend (1;2).

Die Fragestellung „mäßige bis starke Symptome“ ist wenig spezifiziert und so auch nur sehr allgemein zu beantworten.

Die Fragestellung oben definiert die potenzielle Einsatzpopulation: Frauen im gebärfähigen Alter, sodass man potenziellen Kinderwunsch unterstellen darf und somit definitive operative Maßnahmen wie z. B. Hysterektomie oder andere ausgedehnte operative Eingriffe keine Option sind (3;4).

Zur Therapie sind medikamentöse, radiologische, operative und kurzfristig symptomatische Ansätze zu unterscheiden (5).

Die medikamentösen Möglichkeiten werden u. a. bei Blutungsstörungen (6) oder zur Schrumpfung von Myomen vor operativen Eingriffen (3) genutzt und umfassen:

- GnRH-Agonisten zur Blutungsreduktion, Schrumpfung der Myome (Einsatzdauer eher kurzfristig; vor OP),
- Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Blutungsreduktion und deutlich weniger stark auch Schrumpfung, kann längerfristig eingesetzt werden (7)),
- Progesteronrezeptorantagonist Ulipristalacetat (UPA; Blutungsreduktion und Schrumpfung – nach Rote-Hand-Brief (8) stark eingeschränkte Indikation/eingeschränktes Patientinnen-Klientel). Die Nutzung der medikamentösen Option UPA ist seit der Veröffentlichung der gefährlichen Nebenwirkungen im Rote-Hand-Brief stark zurückgegangen und erfordert bei gewünschter Nutzung eine aufwendige Aufklärung und Kontrolle.

Und sonstige:

- KOK-Therapie (Blutungsreduktion, Off-Label-Use in Bezug auf Myomtherapie)
- Gestagentherapie mit z. B. Chlormadinon (Blutungsreduktion, Off-Label-Use in Bezug auf Myomtherapie)
- LNG-IUD (Blutungsreduktion, Off-Label-Use in Bezug auf Myomtherapie)
- Tranexamsäure (deutlich Blutungsreduktion, Off-Label-Use in Bezug auf Myomtherapie)
- Ibuprofen (Schmerz- und Blutungsreduktion, Off-Label-Use in Bezug auf Myomtherapie)

<b>Kontaktdaten</b> Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.10.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag  ...wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.
Radiologisch sind Embolisations- und fokussierte Ultraschallverfahren im Einsatz, die allerdings bei Frauen mit Kinderwunsch sehr zurückhaltend anzuwenden sind (9-11).  Operativ reichen die Möglichkeiten von organerhaltenden hysteroskopischen, laparoskopischen bis hin zu offenen Verfahren, wie der Entfernung von Myomen (3). Die teils sehr aufwendigen Operationen können zu deutlichem Blutverlust führen, sind allerdings von langfristigem Erfolg.  <b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „wörtliches Zitat aus Antrag pU“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>  Neben der Einschätzung von Symptomstärke, die bei Vorliegen einer Hypermenorrhö mit Anämie sicher leichter fällt als bei Vorliegen von Schmerzen oder Defäkationsbeschwerden, sind für die Wahl einer Therapie zu berücksichtigen: <ul style="list-style-type: none"><li>• Alter der Patientin und Parität (und Frage nach aktuellem Kinderwunsch: aktuell, später, abgeschlossen oder gar nicht),</li><li>• Art der Symptome (Blutungsstörung, Schmerz u. a.),</li><li>• ob erstmalige Therapie oder Scheitern einer Vortherapie vorliegen,</li><li>• Lage, Anzahl und Größe von Myomen,</li><li>• Begleiterkrankungen.</li></ul>

#### Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 06.10.2022

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

...wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

#### Literatur

1. Römer T, Doubek K, Foth D et al.: Symptomatischer Uterus myomatosus – zielgerichtete medikamentöse Therapie. Frauenarzt 2017; 58: 497-503.
2. Wallwiener M: Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosus. Gynäkologe 2019; 52: 280-287.
3. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) (Hrsg.): Neis KJ, Schwerdtfeger K, Zubke W et al.: S3-Leitlinie „Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen“. AWMF-Register-Nr. 015/070. Version 1.1; April 2015, gültig bis: April 2020
4. Hadji P, Doubek K, Krüssel J-S et al.: Uterus myomatosus bei Frauen mit Kinderwunsch. Frauenarzt 2017; 58: 1041-1047.
5. Baumgartner LN; Hadji P, Liesel L et al.: Symptomatischer Uterus myomatosus – Übersicht der Therapieoptionen. Der Privatarzt Gynäkologie 2022; Heft 4.
6. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Heavy menstrual bleeding: assessment and management: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88> (letzter Zugriff: 4. Oktober 2022). NICE Guideline 88, 24. Mai 2021.
7. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN et al., Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. N Engl J Med 2021; 384: 630-642.
8. Gideon Richter Pharma GmbH: Indikationseinschränkung, neue Kontraindikation sowie die Notwendigkeit zur Überwachung der Leberfunktion bei der Anwendung von Esmya® (Ulipristalacetat) 5 mg Tabletten. Rote-Hand-Brief vom 26. Juli 2018.
9. Bohlmann MK; Bohlig M, Hoellen F et al.: Radiologisch-interventionelle Methoden der Myombehandlung Embolisation der Uterusarterien und hochintensiver fokussierter Ultraschall. Gynäkologe 2019; 52: 264-272.
10. Römer T, Bends R, Christoffel L et al.: Behandlung von symptomatischen Myomen mit der transzervikalen ultraschallgesteuerten Radiofrequenzablation. Frauenarzt 2021; 62: 162-168.
11. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) zur transzervikalen Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen: [https://www.dggg.de/fileadmin/data/Stellungnahmen/DGGG/2017/245\\_Transzervikale\\_Radiofrequenzablation\\_intrauteriner\\_US-Fuehrung.pdf](https://www.dggg.de/fileadmin/data/Stellungnahmen/DGGG/2017/245_Transzervikale_Radiofrequenzablation_intrauteriner_US-Fuehrung.pdf) (letzter Zugriff: 4. Oktober 2022). Stand: 18. Mai 2017.

Die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter ist unter der Register-Nr. 015-093 aktuell in Bearbeitung und wird für den 31.12.2023 erwartet (12).