

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 (Endometriose)

Vom 5. Juni 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3	Bürokratiekostenermittlung	17
4	Verfahrensablauf	17
5	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren.....	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
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: Theramex Ireland Limited	33
5.2	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evang. Klinikum Köln-Weyertal	46

5.3	Stellungnahme: Prof. Dr. Sylvia Mechsner	52
5.4	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	59
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	72
D.	Anlagen	76
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	76
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	90

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

Der Wirkstoff Linzagolix (Yselty) wurde am 15. September 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. November 2024 hat Linzagolix die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Dezember 2014, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Linzagolix mit dem neuen Anwendungsgebiet

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

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA (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 vorgetragenen 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 Methoden¹ 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 (Ysely) gemäß Fachinformation

Ysely wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.06.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zur symptomatischen Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

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

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. Explizit zur Behandlung der Endometriose sind die GnRH-Analoga Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin, der GnRH-Antagonist Relugolix als Kombinationspräparat mit Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) sowie das Gestagen Dienogest zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen operative Verfahren wie die vollständige oder teilweise Resektion der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Läsionen, eine Hysterektomie oder eine Ovarialzystektomie in Frage.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat vom 16. Mai 2024 vor.
Entsprechend § 137h SGB V wurde eine Bewertung der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus“ durchgeführt. Mit Beschluss vom 16. März 2017 wurde festgestellt, dass die Methode kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. 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.

Endometriose kann mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen. Neben Dysmenorrhö können Patientinnen auch unter Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und/oder weiteren unspezifischen Symptomen wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Unterbauchschmerzen leiden. Da das vorliegende Anwendungsgebiet die symptomatische Behandlung der Endometriose umfasst, kommen auch Wirkstoffe in Frage, die für die verschiedenen Symptome zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung bei Endometriose besteht (z.B. Schmerzen).

Aus der aggregierten Evidenz geht hervor, dass zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischer Endometriose hormonelle Behandlungen und/oder operative Entfernungen der Endometrioseherde durchgeführt werden. Des Weiteren werden bei anhaltenden Schmerzen Analgetika eingesetzt. Auch wenn Analgetika zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen eingesetzt werden, stellen sie aus Sicht des G-BA keinen adäquaten Vergleich zu Linzagolix dar, da davon ausgegangen wird, dass Patientinnen, für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, in der Regel nicht gleichermaßen für eine hormonelle Therapie in Frage kommen. Im Rahmen einer klinischen Studie soll jedoch eine adäquate Schmerztherapie in beiden Studienarmen möglich sein.

Als hormonelle Therapien kommen laut Leitlinienempfehlungen^{2,3} und den schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Gestagene, kombinierte orale Kontrazeptiva, GnRH-Antagonisten und GnRH-Analoga in Betracht. Zur Behandlung der Endometriose sind nur das Gestagen Dienogest, GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin) sowie der GnRH-Antagonist Relugolix als Kombinationspräparat mit einer Add-back-Therapie (E2 und NETA) zugelassen. Darüber hinaus ist das Gestagen Chlormadinonacetat (CMA) für die Behandlung der Dysmenorrhö zugelassen. CMA eignet sich jedoch nicht für die zulassungskonforme Behandlung, da es entsprechend den Angaben der Fachinformation zyklisch angewendet werden soll. Das wesentliche Prinzip der hormonellen Therapie ist jedoch die Induktion einer therapeutischen Amenorrhö, die durch eine kontinuierliche Anwendung erzielt werden soll.

In Leitlinien wird als hormonelle Therapie der Einsatz von Gestagenen vorrangig empfohlen. GnRH-Analoga können zwar auch Endometriose-assoziierte Symptome reduzieren, kommen jedoch laut deutscher S2k-Leitlinie aufgrund des Nebenwirkungsprofils, v. a. klimakterische Beschwerden und Verringerung der Knochendichte, nur als hormonelle Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Gestagen-Therapie in Betracht. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine Add-back-Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen.

Bei einer Add-back-Therapie handelt es sich um eine Off-Label-Anwendung. Nur bei Leuprorelin ist in der Fachinformation beschrieben, dass NETA als Add-back-Therapie eingesetzt werden kann und somit die Therapiedauer von 6 auf bis zu 12 Monate erweitert werden kann. NETA ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht im Handel.

Relugolix/E2/NETA wurde am 30. Oktober 2023 zur Behandlung der Endometriose zugelassen. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde mit Beschluss vom 16. Mai 2024 kein Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der schriftlichen Rückmeldung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 SGB V hat die Wirkstoffkombination einen relevanten Stellenwert in der hormonellen Behandlung der Endometriose. Auch in der europäischen Leitlinie von 2022 werden GnRH-Antagonisten bereits als Second-Line-Option genannt (schwache Empfehlung).

Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden auch operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde. Meist erfolgt eine Resektion/Exzision der Endometrioseläsionen, bei superfiziell peritonealem Befall können zudem ablativ Verfahren eingesetzt werden. Bei abgeschlossenem Kinderwunsch kann alternativ zu den organerhaltenden Verfahren bei Vorliegen einer Adenomyosis eine Hysterektomie

² Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Diagnostik und Therapie der Endometriose; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 015-045. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. www.awmf.org

³ European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Endometriosis [online]. Grimbergen (BEL): ESHRE; 2022. www.eshre.eu

durchgeführt werden. Bei der ovariellen Endometriose wird eine komplette Zystektomie der Endometriome empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u. a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen.

In der Gesamtschau wird zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga, des GnRH-Antagonisten Relugolix/E2/NETA und operativen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix festgelegt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde getroffen.

Da auf Grundlage der Evidenz keine Über- oder Unterlegenheit eines Wirkstoffs innerhalb der Wirkstoffklasse der GnRH-Analoga ableitbar ist, gelten alle zugelassenen Wirkstoffe (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen für diese Wirkstoffklasse.

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.

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 Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, liegen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus konnte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen einer Recherche keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren.

Die Daten der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien EDELWEISS 2 und EDELWEISS 3, 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 nicht

erlaubt. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist daher für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, 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 eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Linzagolix. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Linzagolix wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Individualisierte Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin), Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat, sowie operativen Maßnahmen bestimmt.

Für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, 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 EDELWEISS 2 und EDELWEISS 3, in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, war der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Behandlungsoptionen während der gesamten Studienphase nicht erlaubt. Auf Basis dieser Studien kann daher kein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

In der Gesamtschau ist somit für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, 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).

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund sowohl unterschätzender als auch überschätzender Faktoren unsicher. Zu den unterschätzenden Faktoren zählt, dass ggf. nicht alle Patientinnen berücksichtigt wurden, bei denen eine Therapie für die Endometriose verordnet wurde, und die Operationalisierung und Übertragbarkeit des Anteilswerts der vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose fragwürdig ist. Zu den überschätzenden Faktoren zählt, dass es zu Doppelzählungen gekommen sein könnte.

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 Ysely (Wirkstoff: Linzagolix) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2025):

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 Endometriose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Bei der Anwendung von Linzagolix ist in der vorliegenden Indikation gemäß Fachinformation eine gleichzeitige hormonelle Add-back-Therapie angezeigt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2025).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können die Endometrioseherde in unterschiedlichen Organen und mit unterschiedlichen Infiltrationsgraden auftreten. Aufgrund der Komplexität und Art der operativen Eingriffe, welche durch die Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde variieren, müssen die notwendigen operativen Maßnahmen im Rahmen einer patientenindividuellen Entscheidung getroffen werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass ein Teil der operativen Maßnahmen ambulant und ein Teil stationär durchgeführt werden kann.

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.

Laut Fachinformation wird Linzagolix in der vorliegenden Indikation zusammen mit einer hormonellen Add-back-Therapie gegeben. Beispielhaft werden die Kosten einer Add-back-Therapie bestehend aus 1 mg Estradiol (E2) und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) dargestellt.

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

Behandlungsdauer:

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/Patientin/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendungsdauer von Goserelin, Triptorelin und Nafarelin ist laut der jeweiligen Fachinformation auf 6 Monate begrenzt. Für Buserelin ist die Behandlungsdauer auf maximal 9 Monate beschränkt, in der Regel wird von einer Anwendung von 6 Monaten ausgegangen.

Die Anwendung von Leuprorelin beträgt laut Fachinformation höchstens 6 Monate und kann in Kombination mit 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back-Therapie für 1 Jahr erweitert werden. Da Norethisteronacetat in Deutschland nicht als Monotherapie verfügbar ist, wird die Anwendung von Leuprorelin nur für 6 Monate dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linzagolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Estradiol 1 mg/ Norethisteronacetat 0,5 mg	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin), Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat und operativen Maßnahmen				
Dienogest	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
GnRH-Analoga				
Goserelin	1 x alle 28 Tage	6,0	1	6,0
Buserelin	kontinuierlich, 3 x täglich	182,0 – 274,0	1	182,0 – 274,0
Leuprorelin	1 x alle 28 Tage oder 1 x alle 3 Monate	6,0 oder 2,0	1	6,0 oder 2,0
Triptorelin	1 x alle 28 Tage	6,0	1	6,0
Nafarelin	kontinuierlich, 2 x täglich	182,0	1	182,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/Jahr
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
operative Maßnahmen	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Linzagolix	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg
Estradiol/Norethisteronacetat	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					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin), Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat und operativen Maßnahmen					
Dienogest	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365,0	365,0 x 2 mg
GnRH-Analoga					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	6,0	6,0 x 3,6 mg
Buserelin ⁴	0,15 mg	0,9 mg	6 x 0,15 mg	182,0	182,0 x 0,9 mg
				274,0	274,0 x 0,9 mg
Leuprorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	6,0	6,0 x 3,75 mg
	oder 11,25 mg	oder 11,25 mg	oder 11,25 mg	oder 2,0	oder 2,0 x 11,25 mg
Triptorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	6,0	6,0 x 3,75 mg

⁴ Anwendung 3 x täglich in beide Nasenöffnungen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin / Jahr	Jahres- durchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Nafarelin ⁵	0,2 mg	0,4 mg	2 x 0,2 mg	182,0	364,0 x 0,2 mg
Relugolix/ Estradiol/Nor- ethisteronacetat	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	365,0 x 40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg
operative Maßnahmen	patientenindividuell unterschiedlich				

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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Linzagolix 200 mg	84 FTA	323,86 €	1,77 €	17,30 €	304,79 €
Estradiol/Norethisteronacetat ⁶ 1 mg/0,5 mg	84 FTA	37,41 €	1,77 €	2,06 €	33,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin 0,1 g	2 NDS	197,80 €	1,77 €	10,32 €	185,71 €
Dienogest 2 mg ⁶	84 TAB	44,46 €	1,77 €	2,62 €	40,07 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	632,16 €	1,77 €	34,37 €	596,02 €
Leuprorelin 3,75 mg	3 RMS	580,36 €	1,77 €	31,51 €	547,08 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 RMS	1 136,66 €	1,77 €	62,31 €	1 072,58 €

⁵ Anwendung 2 x täglich in eine Nasenöffnung

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nafarelin 2 mg/ml	1 NAS	211,61 €	1,77 €	12,87 €	196,97 €
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat 40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg	84 FTA	279,01 €	1,77 €	14,82 €	262,42 €
Triptorelin 3,75 mg	1 PLS	224,71 €	1,77 €	27,01 €	195,93 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IMP = Implantat; NDS = Nasendosierspray; NAS = Nasenspray; PLS = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; RMS = Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; TAB = Tablette					

Stand Lauer-Tab: 1. April 2025

Kosten der operativen Maßnahmen:

Es wird darauf hingewiesen, dass im ambulanten Bereich abweichende Abrechnungsbedingungen und Entgelte zu berücksichtigen wären.

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation Hauptabteilung	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalen-erlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalen-erlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Operative Maßnahmen									
2025	diverse	–	–	4394,22 €	–		–	–	nicht bezifferbar

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:

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zur symptomatischen Behandlung

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 (Yselyt); Yselyt 100 mg Filmtabletten, Yselyt 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 24. September 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Dezember 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 16. Dezember 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. März 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 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 27. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2025 14. Mai 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Juni 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 (neues Anwendungsgebiet: Endometriose)

Vom 5. Juni 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juni 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 15. Mai 2025 (BAnz AT 01.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Linzagolix gemäß dem Beschluss vom 6. März 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Linzagolix

Beschluss vom: 5. Juni 2025

In Kraft getreten am: 5. Juni 2025

BAnz AT 11.07.2025 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2024):

Yselyt wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Juni 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zur symptomatischen Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zur symptomatischen Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zur symptomatischen Behandlung

circa 8 100 bis 13 900 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 Ysely (Wirkstoff: Linzagolix) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2025):

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 Endometriose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Bei der Anwendung von Linzagolix ist in der vorliegenden Indikation gemäß Fachinformation eine gleichzeitige hormonelle Add-back-Therapie angezeigt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zur symptomatischen Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linzagolix	1 324,39 €
Estradiol/Norethisteronacetat	145,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dienogest	174,11 €
GnRH-Analoga	
Goserelin	1 192,04 €
Buserelin	1 299,97 € - 1 857,10 €
Leuprorelin	1 072,58 € – 1 094,16 €
Triptorelin	1 175,58 €
Nafarelin	1 378,79 €
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat	1 140,28 €
operative Maßnahmen	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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 Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zur symptomatischen Behandlung

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Juni 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

[BAnz AT 11.07.2025 B1](#)

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Dezember 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 17. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter 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 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 Ärztesgesellschaften 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 (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linzagolix (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.03.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1147)

Modul 1

(PDF 459,42 kB)

Modul 2

(PDF 590,70 kB)

Modul 3

(PDF 1,25 MB)

Modul 4

(PDF 5,80 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 235,24 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1156/>

17.03.2025 - Seite 1 von 4

Yselty wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden; zur symptomatischen Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix:

- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von
 - Dienogest
 - GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)
 - Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
 - Operativen Maßnahmen

Stand der Information: September 2024

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 17.03.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 412,87 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 250,21 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2025
 - Mündliche Anhörung: 22.04.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2025 **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 Ärztesellschaften 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 **07.04.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Linzagolix - 2024-12-15-D-1147*). 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 beigefügt 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 22.04.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2025 unter 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 Juni 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1156/>

17.03.2025 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.09.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. April 2025 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Theramex Ireland Limited	04.04.2025
Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evangelisches Klinikum Köln Weyertal GmbH	28.03.2025
Prof. Dr. Sylvia Mechsner	01.04.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	07.04.2025
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	07.04.2025

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
Fr. Dr. Matischak	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evangelisches Klinikum Köln Weyertal GmbH						
Hr. Prof. Dr. Römer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Sylvia Mechsner						
Fr. Prof. Dr. Mechsner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Dr. Rasch	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: Theramex Ireland Limited

Datum	04.04.2025
Stellungnahme zu	Linzagolix (Yselty®) – Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1147; IQWiG-Berichte – Nr. 1952
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)
Das Arzneimittel Yselyt[®] (Wirkstoff Linzagolix) ist seit dem 22.11.2024 zur Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zugelassen. In Deutschland steht Yselyt[®] bereits seit dem 15.09.2024 zur Behandlung erwachsener Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen zur Verfügung. Die Anwendung von Yselyt[®] bei symptomatischen Uterusmyomen ist nicht Teil der vorliegenden Bewertung und wird daher in der vorliegenden Stellungnahme nicht weiter adressiert. Die Endometriose stellt eine chronische, hormonabhängige und dauerhaft behandlungsbedürftige Erkrankung mit sehr individueller Krankheitsausprägung und Prognose dar (1). Deshalb sollte der Therapieansatz auf eine langfristige Symptomkontrolle ausgelegt sein und neben der Art und Schwere der Symptome, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde und bereits erfolgter Vortherapien insbesondere die Nebenwirkungsprofile und Sicherheitsrisiken sowie die Präferenz der betroffenen Patientinnen berücksichtigen (2, 3). Grundsätzlich stehen zur Behandlung der Endometriose sowohl medikamentöse als auch operative Behandlungsoptionen zur Verfügung. Aufgrund relevanter Limitationen verfügbarer medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten, darunter eine oftmals unzureichende Wirksamkeit oder ein nur zeitlich begrenzter Einsatz, haben stark invasive, operative Eingriffe nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Therapie der Endometriose.	Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Linzagolix steht nun eine weitere medikamentöse Therapieoption zur Verfügung, die durch eine antagonistische Wirkung am GnRH (<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>)-Rezeptor zielgerichtet einen bedeutsamen hormonellen Treiber in der Pathophysiologie der Endometriose adressiert und für betroffene Frauen eine effektive, sichere und langfristig einsetzbare Behandlungsmöglichkeit darstellt (4). Die hohe und schnell einsetzende Wirksamkeit sowie Verträglichkeit der Behandlung mit Linzagolix wurde im Rahmen der zulassungsrelevanten Studie EDELWEISS 3 untersucht. Aufgrund eines fehlenden Vergleichs gegenüber einer aktiven Therapie gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den G-BA, wurde im Rahmen des Nutzendossiers basierend auf den Ergebnissen der Placebo-kontrollierten Studie EDELWEISS 3 kein formaler Zusatznutzen abgeleitet – dies entspricht dem Bewertungsergebnis des IQWiG in der am 17.03.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung zu Linzagolix für die symptomatische Behandlung der Endometriose (5). Gleichwohl erachtet Theramex Ireland Limited die vorliegende Evidenz gegenüber Placebo als geeignet, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix zu bewerten. Basierend auf den Ergebnissen der verfügbaren zulassungsrelevanten Studien ergibt sich in der Gesamtschau für Linzagolix eine überzeugende und klinisch bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Insbesondere die schnell einsetzende und anhaltende große Reduktion der Dysmenorrhoe, nicht-menstrueller Beckenschmerzen sowie der Auswirkung der Endometriose-bedingten Schmerzen auf die Aktivitäten ist für die betroffenen Patientinnen von enormer Bedeutung. Auch die Reduktion	

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weiterer Schmerzsymptome und der Anzahl uteriner Blutungstage führt zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Dies zeigt sich auch in einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie der Verbesserung der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags sowie psychischer und sozialer Parameter. Behandlungsrelevante Einschränkungen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit liegen nicht vor, sodass es keinen Anhaltspunkt gibt, der den hohen medizinischen Nutzen der Behandlung mit Linzagolix in Frage stellen würde. Die Verfügbarkeit von Linzagolix trägt folglich dazu bei, den therapeutischen Bedarf nach langfristig einsetzbaren, sicheren und hoch wirksamen medikamentösen Therapieoptionen zu decken. Dadurch kann der nach wie vor hohe Anteil teils stark invasiver, häufig wiederholt notwendiger operativer Maßnahmen im vorliegenden Anwendungsgebiet der vorbehandelten Endometriose reduziert und den betroffenen Patientinnen eine operative Therapie erspart werden. Insgesamt folgt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung den Angaben von <i>Theramex Ireland Limited</i> aus dem Dossier in großen Teilen. Im Nachfolgenden werden wenige Aspekte der Kostendarstellung von Linzagolix und der zweckmäßigen Vergleichstherapie spezifiziert, die in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgegriffen wurden.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.11	<u>Anmerkung:</u> <i>„Gemäß Fachinformation [1] wird Linzagolix zusammen mit einer hormonellen Add-back-Therapie verabreicht. Der pU berechnet die in der Zulassungsstudie eingesetzte Dosierung bestehend aus Estradiol 1 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg in Form einer Fixkombination die Kosten von ca. 0,40 € pro Tag (Lauer-Taxe 01.12.2024). Außerdem ist nach einer bestimmten Behandlungsdauer eine kontinuierliche Überwachung der Knochenmineraldichte angezeigt, die der pU nicht veranschlagt hat“</i> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mögliche Kosten einer kontinuierlichen Überwachung der Knochenmineraldichte nach einer bestimmten Behandlungsdauer der Therapie mit Linzagolix wurden im Rahmen der Kostendarstellung im Nutzendossier nicht veranschlagt, da diese Kosten nicht regelhaft zu Lasten der GKV anfallen. Eine kontinuierliche Überwachung der Knochenmineraldichte kann in Form eines DXA (Dual energy X-ray absorptiometry)-Scans erfolgen. Wie der G-BA in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (RL-MVV) festgelegt hat, kann eine Osteodensitometrie mittels einer zentralen DXA zum Zweck der Optimierung der Therapieentscheidung, wenn eine Absicht für eine spezifische	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Laut Fachinformation wird Linzagolix in der vorliegenden Indikation zusammen mit einer hormonellen Add-back-Therapie gegeben. Beispielhaft werden im Beschluss die Kosten einer Add-back-Therapie bestehend aus 1 mg Estradiol (E2) und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) dargestellt.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	medikamentöse Therapie einer Osteoporose besteht, zu Lasten der GKV erbracht werden. Diese kann zum Zweck der Optimierung der Therapieentscheidung frühestens nach 5 Jahren wiederholt werden (6). Die gemäß Fachinformation von Linzagolix empfohlene kontinuierliche Überwachung der BMD ist nicht an eine medikamentöse Therapie einer Osteoporose geknüpft. Vielmehr stellt das Vorliegen einer bekannten Osteoporose eine Kontraindikation für die Behandlung mit Linzagolix dar (4). Entsprechend ist ein DXA-Scan im Rahmen der Überwachung der Knochenmineraldichte unter Behandlung mit Linzagolix nicht zu Lasten der GKV erbringbar. Vor diesem Hintergrund ergeben sich keine regelhaft anfallenden Kosten zu Lasten der GKV, die im Rahmen der Kostendarstellung von Linzagolix zu berücksichtigen wären. Dieses Vorgehen entspricht auch dem Vorgehen des G-BA in seinem Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997) in identischem Anwendungsgebiet (7).	
S. II.11	<u>Anmerkung:</u> „Kosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] stellt der pU nicht dar.“	Im vorliegenden Anwendungsgebiet können die Endometrioseherde in unterschiedlichen Organen und mit unterschiedlichen Infiltrationsgraden auftreten. Aufgrund der Komplexität und Art der operativen Eingriffe, welche durch die Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde variieren, müssen die notwendigen operativen

<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auf eine Darstellung der Kosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Rahmen der Kostendarstellung in Modul 3 verzichtet, da die Anwendungsdauer und Frequenz der medikamentösen Therapien sowie der invasiven Behandlungsmöglichkeiten patientenindividuell unterschiedlich ist. Die Versorgungsrealität zeigt, dass eine Patientin mit Endometriose im Laufe eines Jahres mehrere Behandlungsoptionen in Anspruch nehmen kann. So geht auch aus der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Endometriose hervor, dass ein prä- oder post-operativer Einsatz medikamentöser Optionen ergänzend zu invasiven, operativen Eingriffen herangezogen werden kann. Darüber hinaus kann ein Wechsel zwischen medikamentösen Optionen in Abhängigkeit fehlender oder nachlassender Wirksamkeit, bei Auftreten spezifischer Nebenwirkungen oder aufgrund der sich ändernden Lebenssituation und damit Patientenpräferenz innerhalb eines Behandlungsjahres notwendig werden. Dies trifft insbesondere auf Behandlungen mit solchen Arzneimitteln zu, die aufgrund ihres Zulassungsstatus nur zeitlich begrenzt einsetzbar sind (8-12). Die Art der Behandlung und somit auch die Behandlungskosten sind daher patientenindividuell unterschiedlich zu betrachten, und zwar sowohl im Kontext der medikamentösen als auch invasiven Behandlungsoptionen. Quantifiziert man dennoch die Kosten der medikamentösen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Annahme einer Verabreichung gemäß jeweiliger Fachinformation, ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten bzw., in Abhängigkeit der maximal zulässigen Anwendungsdauer eines Arzneimittels, folgende anteilige Therapiekosten innerhalb eines Behandlungsjahres für die GKV (Stand Lauer-Taxe: 01. April 2025): <i>Jahrestherapiekosten:</i>	Maßnahmen im Rahmen einer patientenindividuellen Entscheidung getroffen werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass ein Teil der operativen Maßnahmen ambulant und ein Teil stationär durchgeführt werden kann. Für die Kostendarstellung im Beschluss 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/Patientin/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die Anwendungsdauer von Goserelin, Triptorelin und Nafarelin ist laut der jeweiligen Fachinformation auf 6 Monate begrenzt. Für Buserelin ist die Behandlungsdauer auf maximal 9 Monate beschränkt, in der Regel wird von einer Anwendung von 6 Monaten ausgegangen. Die Anwendung von Leuprorelin beträgt laut Fachinformation höchstens 6 Monate und kann in Kombination mit 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back-Therapie für 1 Jahr erweitert werden. Da Norethisteronacetat in Deutschland nicht als Monotherapie verfügbar ist, wird die Anwendung von Leuprorelin nur für 6 Monate dargestellt. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich
--	--

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat: 1.140,28 € • Dienogest: 174,11 € <i>Therapiekosten innerhalb eines Behandlungsjahres unter Berücksichtigung der maximal zulässigen Behandlungsdauer:</i> • GnRH-Rezeptoragonisten: ○ Buserelin: 1.207,12 € – 3.634,61 € ○ Goserelin: 1.192,04 € ○ Leuprorelin: 1.072,58 € – 1.094,16 € ○ Nafarelin: 1.194,95 € – 2.389,90 € ○ Triptorelin: 1.175,58 € Die GnRH-Rezeptoragonisten sind gemäß den jeweiligen Fachinformationen nur zeitlich begrenzt einsetzbar, d. h. maximal 6 bis 9 Monate. Diese Zeitspanne kann nur unter Einsatz einer Add-back-Therapie (ABT) auf maximal 1 Jahr erweitert werden. Den unterschiedlichen zugelassenen Behandlungsdauern bzw. Dosierungen der jeweiligen GnRH-Rezeptoragonisten ist durch Angabe von Spannen Rechnung getragen. Im Fall einer Kostendarstellung der operativen Maßnahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ebenso wie bei den medikamentösen Therapieoptionen zu beachten, dass die patientenindividuelle Therapiesituation und	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.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die zeitlich begrenzte Anwendung einiger Therapien bzw. Notwendigkeit von Reinterventionen dazu führt, dass innerhalb eines Behandlungsjahres die Behandlungskosten verschiedener Therapieoptionen additiv anfallen können. Die jeweiligen aufgeführten einzelnen Behandlungskosten einer operativen Maßnahme stellen somit die in der Gesamtheit für eine Patientin anfallenden Behandlungskosten innerhalb eines Behandlungsjahres nicht regelhaft adäquat dar. Unter Annahme einer einmaligen Durchführung einer operativen Maßnahme innerhalb eines Jahres und unter Berücksichtigung des aktuellen Bundesbasisfallwerts für das Jahr 2025 (4.394,22 €) und dem aktuell gültigen Pflegeentgeltwert (250 €) ergeben sich in Abhängigkeit des durchgeführten operativen Eingriffs mindestens folgende Kosten, die zudem additiv zu sowohl durchgeführten medikamentösen Therapien im gleichen Bezugsjahr auftreten können: • Hysterektomie (DRG N21A und DRG N21B): 5.200,54 € – 5.837,38 € • Hysterektomie unter Einbezug bedeutsamer Komplikationen oder Komorbiditäten (DRG N04Z): 11.455,16 € • Exzision von Endometrioseherden (DRG N25Z und DRG N07A): 3.966,42 € – 4.483,26 €	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Zystektomie von Endometriomen (DRG N07A): 4.483,26 €	
S. II.11	<u>Anmerkung:</u> <i>„Kosten [...] für eine begleitende Schmerztherapie stellt der pU nicht dar.“</i> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei einer möglichen begleitenden Schmerztherapie handelt es sich weder um einen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch um eine regelhaft in Anspruch genommene GKV-Leistung. Ein Verzicht auf eine Kostendarstellung von begleitenden Schmerztherapien ist somit adäquat, wie nachfolgend näher erläutert wird: Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga, Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat und operativen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	benannt. Analgetika stellen aus Sicht des G-BA keinen adäquaten Vergleich zu Linzagolix dar, da davon ausgegangen wird, dass Patientinnen, für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, in der Regel nicht gleichermaßen für eine hormonelle Therapie in Frage kommen (13). Bei einer möglichen begleitenden Schmerztherapie handelt es sich somit nicht um einen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der in der Kostendarstellung berücksichtigt werden müsste. Darüber hinaus ist der Einsatz von Schmerzmitteln keine regelhaft in Anspruch genommene Leistung der GKV. Die Behandlung der Endometriose erfolgt patientenindividuell unterschiedlich, Schmerzmittel stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine ausschließlich supportive Ergänzung dar, die zudem nicht zwingend eine Leistung der GKV ist. Es handelt sich bei einer begleitenden Schmerztherapie somit nicht um zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die regelhaft anfallen und unmittelbar mit der Behandlung der Endometriose im Zusammenhang stehen – vielmehr ist bei der Behandlung der Endometriose mit einer medikamentösen oder operativen Therapie ein zentrales Therapieziel, Schmerzen zu vermeiden, sodass auch der Analgetika-Bedarf reduziert wird. Dies zeigt sich auch in der Zulassungsstudie EDELWEISS 3 für Linzagolix, in der ein schmerzreduzierender Effekt von Linzagolix festgestellt wurde, der mit einer Reduktion des Bedarfs an Schmerzmitteln einherging (14).	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein Verzicht auf die Darstellung der Kosten einer möglichen begleitenden Schmerztherapie entspricht zudem dem Vorgehen des G-BA gemäß Beschluss des Nutzenbewertungsverfahrens zu der Kombinationstherapie Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-997) in identischem Anwendungsgebiet (7).	

Literaturverzeichnis

1. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. Lancet. 2021;397(10276):839-52.
2. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose. Stand: August 2020 2020 [Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-045>].
3. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(11):666-82.
4. European Medicines Agency (EMA). Yselyt® EPAR-Produktinformation, Stand: März 2025 [
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linzagolix (Endometriose) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung) 2024 [updated 16.05.2024. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6612/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_BAnz.pdf].
8. FERRING Arzneimittel GmbH. Fachinformation Metrelef, Stand: Juni 2015 2015 [Available from: https://ivf-saar.de/media/download/medikamente/metrelef_fi_neu.pdf].
9. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex®-GYN, Stand: März 2024 2024 [Available from: <https://www.fachinfo.de/pdf/005638>].
10. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone® -Gyn, Stand: Juli 2022 2024 [Available from: <https://www.takeda-produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-enantone-gyn-monats-depot-375-mg-retardmikrokapseln-und-suspensionsmittel.pdf>].
11. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Synarela, Stand: November 2023 2023 [Available from: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-4287.pdf>].
12. FERRING Arzneimittel GmbH. Fachinformation DECAPEPTYL Gyn, Stand: März 2015 2015 [Available from: <https://www.fachinfo.de/pdf/007589>].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutznenV - Beratungsanforderung 2024-B-183. 2024.
14. Theramex Ireland Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Linzagolix (Yselyt®), Modul 4 B Symptomatische Behandlung der Endometriose. 2024.

5.2 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evang. Klinikum Köln-Weyertal

Datum	28.03.2025
Stellungnahme zu	Linzagolix – 2024-12-15-D-1147
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evang. Klinikum Köln-Weyertal</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme – Linzagolix – 2024-12-15-D-1147 Zur IQWiG Nutzenbewertung von Yselyt® (Indikation Endometriose) Hiermit gebe ich zum Nutzenbewertungsverfahren folgende Stellungnahme zum Wirkstoff Linzagolix (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose) 1. Die Diagnose der Endometriose wird heute entsprechend aller nationalen und auch internationalen Leitlinien durch eine sorgfältige strukturierte Anamnese, eine gynäkologische Untersuchung, eine Ultraschalluntersuchung sowie ggf. weiterführenden bildgebenden Verfahren (z.B. MRT) klinisch gestellt. Eine Laparoskopie zur primären Diagnosesicherung ist heute obsolet. 2. Die Mehrheit der Patienten erhält erst als First-line-Therapie Dienogest. Das Präparat ist seit 15 Jahren in Deutschland bekannt und mit unterschiedlicher Effektivität wirksam bei allen Formen der Endometriose (peritoneal, ovariell, tief infiltrierend, eingeschränkt bei Adenomyose). 3. Beim Versagen der Dienogest-Therapie oder Auftreten von Nebenwirkungen in der Dienogest-Langzeittherapie (vor allem depressive Verstimmungen) kommen nur GnRH-Antagonisten oder eine chirurgische Sanierung durch eine Operation in Frage.	Endometriose kann mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen. Neben Dysmenorrhö können Patientinnen auch unter Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und/oder weiteren unspezifischen Symptomen wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Unterbauchschmerzen leiden. Da das vorliegende Anwendungsgebiet die symptomatische Behandlung der Endometriose umfasst, kommen auch Wirkstoffe in Frage, die für die verschiedenen Symptome zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung bei Endometriose besteht (z.B. Schmerzen). Aus der aggregierten Evidenz geht hervor, dass zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischer Endometriose hormonelle Behandlungen und/oder operative Entfernungen der Endometrioseherde durchgeführt werden. Des Weiteren werden bei anhaltenden Schmerzen Analgetika eingesetzt. Auch wenn Analgetika zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen eingesetzt werden, stellen sie aus Sicht des G-BA keinen adäquaten Vergleich zu Linzagolix dar, da davon ausgegangen wird, dass Patientinnen, für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, in der Regel nicht gleichermaßen für eine hormonelle Therapie in Frage kommen. Im Rahmen einer klinischen Studie soll

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ohne die Verfügbarkeit von GnRH-Antagonisten kommt für dieses Kollektiv (bis zu 20 % der primär mit Dienogest behandelten Patientinnen) nur eine Operation in Frage. Diese Operationen haben je nach Ausmaß und Lokalisation der Endometriose die üblichen Risiken und können auch bei Kinderwunsch potentiell zu einer Einschränkung der ovariellen Reserven führen. Des Weiteren besteht nach jeder Operation ein Rezidivrisiko. 4. GnRH-Antagonisten bereichern somit das Spektrum der medikamentösen Endometriosetherapie und können somit auch die Häufigkeit von Operationen reduzieren.	jedoch eine adäquate Schmerztherapie in beiden Studienarmen möglich sein. Als hormonelle Therapien kommen laut Leitlinienempfehlungen^{7,8} und den schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Gestagene, kombinierte orale Kontrazeptiva, GnRH-Antagonisten und GnRH-Analoga in Betracht. Zur Behandlung der Endometriose sind nur das Gestagen Dienogest, GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin) sowie der GnRH Antagonist Relugolix als Kombinationspräparat mit einer Add-back-Therapie (E2 und NETA) zugelassen. Darüber hinaus ist das Gestagen Chlormadinonacetat (CMA) für die Behandlung der Dysmenorrhö zugelassen. CMA eignet sich jedoch nicht für die zulassungskonforme Behandlung, da es entsprechend den Angaben der Fachinformation zyklisch angewendet werden soll. Das wesentliche Prinzip der hormonellen Therapie ist jedoch die Induktion einer

⁷ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Diagnostik und Therapie der Endometriose; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 015-045. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. www.awmf.org

⁸ European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Endometriosis [online]. Grimbergen (BEL): ESHRE; 2022. www.eshre.eu

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	therapeutischen Amenorrhö, die durch eine kontinuierliche Anwendung erzielt werden soll. In Leitlinien wird als hormonelle Therapie der Einsatz von Gestagenen vorrangig empfohlen. GnRH-Analoga können zwar auch Endometriose-assoziierte Symptome reduzieren, kommen jedoch laut deutscher S2k-Leitlinie aufgrund des Nebenwirkungsprofils, v. a. klimakterische Beschwerden und Verringerung der Knochendichte, nur als hormonelle Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Gestagen-Therapie in Betracht. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine Add-back-Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Bei einer Add-back-Therapie handelt es sich um eine Off-Label-Anwendung. Nur bei Leuprorelin ist in der Fachinformation beschrieben, dass NETA als Add-back-Therapie eingesetzt werden kann und somit die Therapiedauer von 6 auf bis zu 12 Monate erweitert werden kann. NETA ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht im Handel. Relugolix/E2/NETA wurde am 30. Oktober 2023 zur Behandlung der Endometriose zugelassen. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde mit Beschluss vom 16. Mai 2024 kein Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der schriftlichen Rückmeldung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 SGB V hat die Wirkstoffkombination einen relevanten Stellenwert in der hormonellen Behandlung der Endometriose. Auch in der europäischen Leitlinie von 2022 werden GnRH-Antagonisten bereits als Second-Line-Option genannt (schwache Empfehlung). Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden auch operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde. Meist erfolgt eine Resektion/Exzision der Endometrioseläsionen, bei superfiziellen peritonealem Befall können zudem ablativ Verfahren eingesetzt werden. Bei abgeschlossenem Kinderwunsch kann alternativ zu den organerhaltenden Verfahren bei Vorliegen einer Adenomyosis eine Hysterektomie durchgeführt werden. Bei der ovariellen Endometriose wird eine komplette Zystektomie der Endometriome empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u. a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen. In der Gesamtschau wird zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga, des GnRH-Antagonisten Relugolix/E2/NETA und operativen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix festgelegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

5.3 Stellungnahme: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Datum	01.04.2025
Stellungnahme zu	Linzagolix/Yselty® (Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1147)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Sylvia Mechsner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endometriose ist eine chronische, hormonaktive Erkrankung und braucht eine medikamentöse Langzeittherapie (Chapron et al. 2019; Mechsner 2022). Die Diagnosestellung erfolgt durch eingehende Anamnese in Kombination mit Palpation und transvaginalem Ultraschall. Ein laparoskopischer Eingriff zur Diagnosesicherung ist nicht notwendig und entspricht nicht mehr dem Goldstandard (ESHRE Endometriosis Guideline Development Group 2022). Vielmehr gilt es, vor dem Hintergrund der Chronizität der Erkrankung, operative Interventionen so lange wie möglich zu vermeiden. Der Großteil der Patientinnen erhält als Erstlinientherapie Dienogest (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al. 2020)[ebenfalls Entwurf der überarbeiteten S2k-Leitlinie (noch nicht veröffentlicht)]. In ca. 20% der Fälle ist das Medikament nicht ausreichend wirksam: Ursache ist eine ungenügende ovarielle Downregulation, damit einhergehend kommt es dann zu Zwischenblutungen und Schmerzen, teilweise treten chronische Schmerzen auch unter einer therapeutischen Amenorrhoe auf. Ein weiterer Faktor ist die Unverträglichkeit, bei mindestens 5% der Anwenderinnen kommt es zur depressiven Verstimmung bis hin zur Depression (Mechsner 2022). Bei unzureichendem Therapieansprechen oder Unverträglichkeit unter Dienogest kommen in der Zweitlinientherapie die operative Intervention oder die GnRH-Antagonisten in Frage. Operationen führen nicht zuverlässig zur Schmerzreduktion und sind mit hohen Kosten und Risiken verbunden (Becker et al. 2017; Mechsner 2022). Zudem kommt	Endometriose kann mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen. Neben Dysmenorrhö können Patientinnen auch unter Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und/oder weiteren unspezifischen Symptomen wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Unterbauschmerzen leiden. Da das vorliegende Anwendungsgebiet die symptomatische Behandlung der Endometriose umfasst, kommen auch Wirkstoffe in Frage, die für die verschiedenen Symptome zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung bei Endometriose besteht (z.B. Schmerzen). Aus der aggregierten Evidenz geht hervor, dass zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischer Endometriose hormonelle Behandlungen und/oder operative Entfernungen der Endometrioseherde durchgeführt werden. Des Weiteren werden bei anhaltenden Schmerzen Analgetika eingesetzt. Auch wenn Analgetika zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen eingesetzt werden, stellen sie aus Sicht des G-BA keinen adäquaten Vergleich zu Linzagolix dar, da davon ausgegangen wird, dass Patientinnen, für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, in der Regel nicht gleichermaßen für eine hormonelle Therapie in Frage kommen. Im Rahmen einer klinischen Studie soll jedoch eine adäquate Schmerztherapie in beiden Studienarmen möglich sein.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
es postoperativ häufig zu Rezidiven, insbesondere wenn keine medikamentöse Anschlusstherapie gegeben wird (Koga et al. 2015). Die ebenfalls zur Zweitlinientherapie zugelassenen GnRH-Agonisten sind aufgrund der Knochendichteverminderung nur zeitlich beschränkt einsetzbar (6-9 Monate; Ausnahme: Leuprorelin bis zu 12 Monate mit Add-back-Therapie) und kommen daher für ein langfristiges Behandlungskonzept nicht in Frage. Entsprechend gering ist deren Stellenwert in der klinischen Praxis. Es braucht die GnRH-Antagonisten, um eine langfristige Therapie der Erkrankung zu gewährleisten und Operationen zu vermeiden	Als hormonelle Therapien kommen laut Leitlinienempfehlungen^{9,10} und den schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Gestagene, kombinierte orale Kontrazeptiva, GnRH-Antagonisten und GnRH-Analoga in Betracht. Zur Behandlung der Endometriose sind nur das Gestagen Dienogest, GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin) sowie der GnRH Antagonist Relugolix als Kombinationspräparat mit einer Add-back-Therapie (E2 und NETA) zugelassen. Darüber hinaus ist das Gestagen Chlormadinonacetat (CMA) für die Behandlung der Dysmenorrhö zugelassen. CMA eignet sich jedoch nicht für die zulassungskonforme Behandlung, da es entsprechend den Angaben der Fachinformation zyklisch angewendet werden soll. Das wesentliche Prinzip der hormonellen Therapie ist jedoch die Induktion einer therapeutischen Amenorrhö, die durch eine kontinuierliche Anwendung erzielt werden soll. In Leitlinien wird als hormonelle Therapie der Einsatz von Gestagenen vorrangig empfohlen. GnRH-Analoga können zwar auch Endometriose-

⁹ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Diagnostik und Therapie der Endometriose; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 015-045. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. www.awmf.org

¹⁰ European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Endometriosis [online]. Grimbergen (BEL): ESHRE; 2022. www.eshre.eu

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	assoziierte Symptome reduzieren, kommen jedoch laut deutscher S2k-Leitlinie aufgrund des Nebenwirkungsprofils, v. a. klimakterische Beschwerden und Verringerung der Knochendichte, nur als hormonelle Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Gestagen-Therapie in Betracht. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine Add-back-Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Bei einer Add-back-Therapie handelt es sich um eine Off-Label-Anwendung. Nur bei Leuprorelin ist in der Fachinformation beschrieben, dass NETA als Add-back-Therapie eingesetzt werden kann und somit die Therapiedauer von 6 auf bis zu 12 Monate erweitert werden kann. NETA ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht im Handel. Relugolix/E2/NETA wurde am 30. Oktober 2023 zur Behandlung der Endometriose zugelassen. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde mit Beschluss vom 16. Mai 2024 kein Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der schriftlichen Rückmeldung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 SGB V hat die Wirkstoffkombination einen relevanten Stellenwert in der hormonellen Behandlung der Endometriose. Auch in der europäischen Leitlinie von 2022 werden GnRH-Antagonisten bereits als Second-Line-Option genannt (schwache Empfehlung). Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden auch operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde. Meist erfolgt eine Resektion/Exzision der Endometrioseläsionen, bei superfiziell peritonealem Befall können zudem ablativ Verfahren eingesetzt werden. Bei abgeschlossenem Kinderwunsch kann alternativ zu den organerhaltenden Verfahren bei Vorliegen einer Adenomyosis

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Hysterektomie durchgeführt werden. Bei der ovariellen Endometriose wird eine komplette Zystektomie der Endometriome empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u. a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen. In der Gesamtschau wird zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga, des GnRH-Antagonisten Relugolix/E2/NETA und operativen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix festgelegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Sylvia Mechsner

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

Literaturverzeichnis

- Becker, Christian M.; Gattrell, William T.; Gude, Kerstin; Singh, Sukhbir S. (2017): Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. In: *Fertility and sterility* 108 (1), S. 125–136. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004.
- Chapron, Charles; Marcellin, Louis; Borghese, Bruno; Santulli, Pietro (2019): Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. In: *Nature reviews. Endocrinology* 15 (11), S. 666–682. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG); Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) (2020): Diagnostik und Therapie der Endometriose. AWMF-Registernummer 015/045. Online verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045I_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf, zuletzt geprüft am 01.04.2025.
- ESHRE Endometriosis Guideline Development Group (2022): Endometriosis Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Online verfügbar unter https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022_1.pdf, zuletzt geprüft am 26.03.2025.
- Koga, Kaori; Takamura, Masashi; Fujii, Tomoyuki; Osuga, Yutaka (2015): Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. In: *Fertility and sterility* 104 (4), S. 793–801. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
- Mechsner, Sylvia (2022): Endometriosis, an Ongoing Pain-Step-by-Step Treatment. In: *Journal of clinical medicine* 11 (2). DOI: 10.3390/jcm11020467.

5.4 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	Stand: 7. April 2025
Stellungnahme zu	Linzagolix (Endometriose), Nr. 1952, A24-123, Version 1.0, Stand: 12.03.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die insbesondere Frauen im reproduktionsfähigen Alter betrifft. Sie ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Endometrium-ähnlichem Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle, das dem hormonellen Zyklus unterliegt. Häufig liegen die Endometrioseherde peritoneal oder als Endometriosezysten im Ovar. Typische Symptome sind Dysmenorrhö, Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und Infertilität. Aufgrund von Verwachsungen und Entzündungen können auch azyklische Schmerzen auftreten. Zur Beurteilung des Ausbreitungsgrades der Endometriose wird häufig der rASRM (Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis) herangezogen. Die rASRM-Klassifikation wird zunehmend durch die neue #Enzian-Klassifikation ersetzt. Die #Enzian-Klassifikation bietet eine exakte, reproduzierbare Information über Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose, während sich die r-ASRM-Klassifikation auf die Erfassung oberflächlicher, intraabdominale Befunde und deren Folgeschäden beschränkt (1). <u>Arzneimittel</u> Linzagolix ist ein Rezeptorantagonist des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (GnRH). Durch die kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren supprimiert Linzagolix die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und senkt hierdurch den Östrogen- und Progesteronspiegel. Hierdurch soll die hormonelle Stimulation der Endometrioseherde gehemmt und die	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptomatik der Patientinnen gebessert werden. Um Östrogenmangelercheinungen (z. B. reduzierte Knochenmineraldichte) zu vermeiden, wird Linzagolix mit einer sogenannten „Add-back-Therapie“ (ABT) kombiniert (Östrogen plus Gestagen) (2).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.7	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Der Zusatznutzen von Linzagolix wird bewertet bei erwachsenen Frauen mit Endometriose. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde; mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie.^b</td><td>patientenindividuelle Therapie^{c,d} unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organstrukturen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von • Dienogest • GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) • Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat • operativen Maßnahmen </td></tr></table> a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Die hormonelle Add-back-Therapie besteht gemäß Fachinformation von Linzagolix aus Estradiol und Norethisteronacetat. c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in den Studienarmen angeboten werden. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde; mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie. ^b	patientenindividuelle Therapie ^{c,d} unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organstrukturen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von • Dienogest • GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) • Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat • operativen Maßnahmen	Endometriose kann mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen. Neben Dysmenorrhö können Patientinnen auch unter Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und/oder weiteren unspezifischen Symptomen wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Unterbauchschmerzen leiden. Da das vorliegende Anwendungsgebiet die symptomatische Behandlung der Endometriose umfasst, kommen auch Wirkstoffe in Frage, die für die verschiedenen Symptome zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung bei Endometriose besteht (z.B. Schmerzen). Aus der aggregierten Evidenz geht hervor, dass zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischer Endometriose hormonelle Behandlungen und/oder operative Entfernungen der Endometrioseherde durchgeführt werden. Des Weiteren werden bei anhaltenden Schmerzen Analgetika eingesetzt. Auch wenn Analgetika zur Behandlung Endometriose-assoziiierter Schmerzen eingesetzt werden, stellen sie aus Sicht des G-BA keinen adäquaten Vergleich zu Linzagolix dar, da davon ausgegangen wird, dass Patientinnen, für die eine alleinige Therapie mit Analgetika patientenindividuell am besten geeignet ist, in der Regel nicht gleichermaßen für eine hormonelle Therapie in Frage kommen. Im Rahmen einer klinischen Studie soll jedoch eine adäquate Schmerztherapie in beiden Studienarmen möglich sein.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde; mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie. ^b	patientenindividuelle Therapie ^{c,d} unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organstrukturen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von • Dienogest • GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin) • Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat • operativen Maßnahmen					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die durch den G-BA definierte ZVT entspricht aus Sicht der AkdÄ den derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei Endometriose. Die medikamentöse Therapie zielt auf eine Hemmung des östrogenabhängigen Wachstums der Endometrioseherde. Von der europäischen Endometriose-Leitlinie (3) wird empfohlen, unter den verfügbaren hormonellen Therapien eine Wahl entsprechend den individuellen Patientenpräferenzen und dem Nebenwirkungsspektrum zu treffen. GnRH-Agonisten werden dabei aufgrund ihrer unerwünschten Wirkungen, insbesondere dem Risiko einer verringerten Knochendichte, als Zweitlinientherapie eingeordnet. Die deutschsprachige S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ (4) präferiert als Erstlinientherapie eine kontinuierliche Gestagentherapie mit Dienogest. Als Zweitlinientherapie können laut S2k-Leitlinie andere, auch als	Als hormonelle Therapien kommen laut Leitlinienempfehlungen^{11,12} und den schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Gestagene, kombinierte orale Kontrazeptiva, GnRH-Antagonisten und GnRH-Analoga in Betracht. Zur Behandlung der Endometriose sind nur das Gestagen Dienogest, GnRH-Analoga (Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Nafarelin) sowie der GnRH Antagonist Relugolix als Kombinationspräparat mit einer Add-back-Therapie (E2 und NETA) zugelassen. Darüber hinaus ist das Gestagen Chlormadinonacetat (CMA) für die Behandlung der Dysmenorrhö zugelassen. CMA eignet sich jedoch nicht für die zulassungskonforme Behandlung, da es entsprechend den Angaben der Fachinformation zyklisch angewendet werden soll. Das wesentliche Prinzip der hormonellen Therapie ist jedoch die Induktion einer therapeutischen Amenorrhö, die durch eine kontinuierliche Anwendung erzielt werden soll.

¹¹ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Diagnostik und Therapie der Endometriose; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 015-045. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. www.awmf.org

¹² European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Endometriosis [online]. Grimbergen (BEL): ESHRE; 2022. www.eshre.eu

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Intrauterinpessar angewendete Gestagene oder GnRH-Agonisten eingesetzt werden. Um die Risiken der Therapie mit GnRH-Agonisten zu verringern, wird eine ABT mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Hierunter ist eine Therapiedauer bis zwölf Monate möglich. Aufgrund ihres Publikationsdatums von 2020 erwähnt die S2k-Leitlinie nicht den GnRH-Antagonisten Relugolix, der 2023 zur Therapie der Endometriose zugelassen wurde. Relugolix ist nur als Fixkombination mit einer ABT aus Estradiol und Norethisteronacetat erhältlich. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung beschloss der G-BA (5), dass ein Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat nicht belegt ist. In den vorgelegten Studien SPIRIT 1 und 2 war weder der Einsatz hormoneller Therapieoptionen noch eine operative Behandlung der Endometriose erlaubt und somit die ZVT nicht umgesetzt. Die AkdÄ hatte sich in ihrer Stellungnahme (6) ebenfalls dafür ausgesprochen, dass für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat kein Zusatznutzen belegt sei.	In Leitlinien wird als hormonelle Therapie der Einsatz von Gestagenen vorrangig empfohlen. GnRH-Analoga können zwar auch Endometriose-assoziierte Symptome reduzieren, kommen jedoch laut deutscher S2k-Leitlinie aufgrund des Nebenwirkungsprofils, v. a. klimakterische Beschwerden und Verringerung der Knochendichte, nur als hormonelle Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Gestagen-Therapie in Betracht. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine Add-back-Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Bei einer Add-back-Therapie handelt es sich um eine Off-Label-Anwendung. Nur bei Leuprorelin ist in der Fachinformation beschrieben, dass NETA als Add-back-Therapie eingesetzt werden kann und somit die Therapiedauer von 6 auf bis zu 12 Monate erweitert werden kann. NETA ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht im Handel. Relugolix/E2/NETA wurde am 30. Oktober 2023 zur Behandlung der Endometriose zugelassen. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde mit Beschluss vom 16. Mai 2024 kein Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der schriftlichen Rückmeldung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 SGB V hat die Wirkstoffkombination einen relevanten Stellenwert in der hormonellen Behandlung der Endometriose. Auch in der europäischen Leitlinie von 2022 werden GnRH-Antagonisten bereits als Second-Line-Option genannt (schwache Empfehlung).

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Neben der hormonellen/medikamentösen Therapie kommen für die Behandlung Endometriose-bedingter Beschwerden auch operative Maßnahmen in Frage. Die Komplexität und Art der operativen Eingriffe variieren je nach Lage und Ausdehnung der Endometrioseherde. Meist erfolgt eine Resektion/Exzision der Endometrioseläsionen, bei superfiziell peritonealem Befall können zudem ablativ Verfahren eingesetzt werden. Bei abgeschlossenem Kinderwunsch kann alternativ zu den organerhaltenden Verfahren bei Vorliegen einer Adenomyosis eine Hysterektomie durchgeführt werden. Bei der ovariellen Endometriose wird eine komplette Zystektomie der Endometriome empfohlen. Die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention ist patientenindividuell unterschiedlich und u. a. von Vortherapie sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig. Bei rezidivierenden Beschwerden nach einem chirurgischen Eingriff wird in der Regel eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie empfohlen. In der Gesamtschau wird zur symptomatischen Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medikamentös oder chirurgisch behandelt wurden, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga, des GnRH-Antagonisten Relugolix/E2/NETA und operativen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linzagolix festgelegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8 Dossier pU Modul 4A S. 111–145	<u>Eingeschlossene Studien</u> Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde weder eine Studie identifiziert, in welcher die Kontrollgruppe die vom G-BA bestimmte ZVT erhielt, noch eine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mit Linzagolix. Die Studien EDELWEISS 6 (Verlängerungsstudie von EDELWEISS 3) und EDELWEISS 2 (Phase 2b Studie) sind aus Sicht des pU für die Darlegung des Zusatznutzens nicht geeignet, da keine geeignete Kontrollgruppe gegenüber der zulassungskonformen Dosierung von Linzagolix vorliegt (EDELWEISS 6) bzw. weil aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs keine ausreichende Anzahl randomisierter Patientinnen erreicht wurde (EDELWEISS 2). Auf eine Darstellung dieser Studien wird hier verzichtet (zum Studiendesign von EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 siehe Modul 4A, Tabelle 4-23). Laut pU ist die Zulassungsstudie EDELWEISS 3 relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix, obgleich durch den pU aus dieser Studie kein „formaler“ Zusatznutzen abgeleitet wird. Die dreiarmlige, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) EDELWEISS 3 verglich über sechs Monate zwei unterschiedliche Linzagolix-Dosierungen (Monotherapie mit Linzagolix 75 mg bzw. Kombinationstherapie aus Linzagolix 200 mg + ABT) mit Placebo. Für die Nutzenbewertung betrachtet der pU nur den Vergleich von Linzagolix in der zulassungskonformen Dosierung (200 mg + ABT, n = 162) gegenüber Placebo (n = 162). Als ABT wurde eine Kombination aus Estradiol 1,0 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg eingesetzt. Ko-primäre Endpunkte der	Für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, 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 EDELWEISS 2 und EDELWEISS 3, in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, war der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Behandlungsoptionen während der gesamten Studienphase nicht erlaubt. Auf Basis dieser Studien kann daher kein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie waren die Reduktion der Dysmenorrhoe und die Reduktion nicht menstrueller Beckenschmerzen unter Linzagolix zu Monat 3. Während der Studienphase war keine der in Tabelle 1 genannten medikamentösen bzw. operativen Therapien der Endometriose erlaubt. Um mögliche Auswirkungen von Linzagolix auf die Knochenmineraldichte zu minimieren, erhielten alle Patientinnen Kalzium (500–1000 mg) und Vitamin D (400 IU). Außerdem mussten die Patientinnen bis drei Monate nach Ende der Behandlung eine nicht hormonelle Kontrazeption anwenden. Die eingeschlossenen Frauen litten an mäßigen bis starken Schmerzen (Definition siehe Modul 4A, S. 133 f.) aufgrund einer chirurgisch bestätigten Endometriose. Das mittlere Alter lag bei 35 Jahren. Eine Studienteilnahme war bei einer Transaminasenerhöhung ≥ 2 Upper Limit of Normal (ULN) nicht möglich. Dieser in Studien gängige, sehr restriktive Ausschluss von Personen mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen schränkt die Aussage-sicherheit zur hepatischen Sicherheit ein. Außerdem wurden Frauen mit Osteoporose, Hyperparathyreoidismus oder einer anderen metabolischen Knochenkrankung ausgeschlossen. Es liegen keine näheren Angaben zur Vortherapie der Endometriose vor. Laut EPAR (7) hatten vor Studieneinschluss ein Drittel der Teilnehmerinnen überhaupt keine medikamentöse Therapie erhalten und nur 42 % der Teilnehmerinnen mit medikamentöser Vortherapie waren mit Gestagenen und/oder Östrogenen behandelt worden. Die Vortherapie der	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienteilnehmerinnen entsprach somit überwiegend nicht einer leitlinienkonformen Behandlung.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.9 Dossier pU Modul 4A S.145	<u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u> IQWiG und pU stimmen darin überein, dass keine geeigneten Daten aus einem direkten oder indirekten Vergleich zwischen Linzagolix und der ZVT vorliegen. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung. Der Kontrollgruppe in EDELWEISS 3 stand lediglich eine Notfalltherapie mit Analgetika zur Verfügung. Dies entspricht nicht dem Versorgungsstandard der Endometriose in Deutschland. Zudem ist laut den im EPAR veröffentlichten Daten nicht von einer leitlinienkonformen Vortherapie auszugehen und damit die Übertragbarkeit auf die Zielgruppe unklar. Aus klinischer Perspektive ist es sehr bedauerlich, dass bei Linzagolix – wie auch schon bei Relugolix – keine RCT durchgeführt wurde, die eine Überlegenheit gegenüber Gestagenen prüfte. Zu Relugolix gibt es eine kleinere, ausschließlich in Japan durchgeführte RCT, welche die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Leuprorelin untersucht (8). Bei Linzagolix liegen keine Studiendaten zum Vergleich mit möglichen Zweitlinientherapien vor. Gegebenenfalls wäre zur vorläufigen Einordnung eine Netzwerkmetaanalyse hilfreich. Für eine abschließende Bewertung sind aus Sicht der AkdÄ RCT mit einem adäquaten Komparator unverzichtbar.	In den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien EDELWEISS 2 und EDELWEISS 3, in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, war der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Behandlungsoptionen während der gesamten Studienphase nicht erlaubt. Auf Basis dieser Studien kann daher kein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.
Dossier pU Modul 4A	<u>Endpunkte</u>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.147–268, S.307–320	Der pU leitet aufgrund fehlender Daten keinen Zusatznutzen für Linzagolix ab, sieht jedoch im Vergleich zu Placebo einen erheblichen medizinischen Nutzen bezüglich der Reduktion der Dysmenorrhoe und der Reduktion nicht menstrueller Beckenschmerzen (Modul 4A, Tabelle 4-120). Da auch aus Sicht des pU diese Ergebnisse keine Relevanz für die Nutzenbewertung haben, wird hier auf eine Darstellung verzichtet. Bezüglich der Sicherheit – insbesondere dem Einfluss auf die Knochendichte – liegen aktuell keine ausreichenden Langzeitdaten vor. Zu Monat 6 bestand in der Studie EDELWEISS 3 ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt „Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule im Vergleich zum Ausgangswert“, der laut pU als klinisch relevant zu werten ist. Die Dauer der placebokontrollierten Studienphase ist zu kurz, um die Auswirkungen einer mehrjährigen Therapie valide einzuschätzen.	
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen von Linzagolix als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Der pU teilt diese Einschätzung. Auch aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen nicht belegt.	Für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, 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 EDELWEISS 2 und EDELWEISS 3, in denen Linzagolix jeweils mit Placebo verglichen wird, war der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Behandlungsoptionen während der gesamten Studienphase nicht

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erlaubt. Auf Basis dieser Studien kann daher kein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. In der Gesamtschau ist somit für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Linzagolix zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, nicht belegt ist.	In der Gesamtschau ist für Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, die bereits medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, ein Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Literatur

1. Montanari E, Bokor A, Szabó G, Kondo W, Trippia CH, Malzoni M et al. Comparison of #Enzian classification and revised American Society for Reproductive Medicine stages for the description of disease extent in women with deep endometriosis. Hum Reprod 2022; 37(10):2359–65. doi: 10.1093/humrep/deac187.
2. Theramex Ireland Limited. Fachinformation "Yselyt® 100 mg/200 mg Filmtabletten"; November 2024.
3. European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis (Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology). Stand: 2022 [Stand: 27.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.eshre.eu/guideline/endometriosis>.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2k-Leitlinie Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose. AWMF-Registernummer 015/045, Version 1.0, Stand: August; 2020 [Stand: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045l_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung). Berlin; 16.5.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_TrG.pdf.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. Berlin; 22.3.2024. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat/Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat-IE.pdf.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Yselyt® (Linzagolix choline). Amsterdam, 17. Oktober; 2024 EMA/CHMP/73456/2025; Procedure No. EMEA/H/C/005442/II/0013. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yselyt-h-c-005442-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuporelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. Fertil Steril 2022; 117(3):583–92. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.11.013.

5.5 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.04.2025
Stellungnahme zu	Linzagolix (Yselty)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. März 2025 eine Nutzenbewertung zu Linzagolix (Yselyt) von Theramex Ireland Limited veröffentlicht. Linzagolix ist zugelassen für die symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde; mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von Dienogest, GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin), Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat, und Operativen Maßnahmen festgelegt. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Dies entspricht ebenfalls der Einschätzung des Herstellers.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie“ 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 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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

D. 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 22. April 2025
von 11.45 Uhr bis 12.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Krüger

Frau Landscheidt

Frau Dr. von Wulffen

Frau Dr. Matischak

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

Herr Prof. Dr. Römer

Angemeldete Teilnehmende der **Charité Berlin**:

Frau Prof. Dr. Mechsner

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit den Anhörungen fort, die heute bedingt durch die Osterfeiertage dienstags statt montags stattfinden. Wir beschäftigen uns jetzt mit Linzagolix im Indikationsgebiet Endometriose.

Basis der heutigen Anhörung, die ein neues Anwendungsgebiet von Linzagolix beinhaltet, ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. März dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Theramex Ireland Limited, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, als klinische Sachverständige von Frau Professor Dr. Mechsner, Leiterin des Endometriosezentrums an der Charité, und von Herrn Professor Dr. Römer, Leiter des Endometriosezentrums am Evangelisches Klinikum Köln Weyertal und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

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 Frau Dr. Matischak, für das Evangelische Klinikum Köln Weyertal Herr Professor Dr. Römer – er scheint zu fehlen –, für die Charité in Berlin Frau Professor Dr. Mechsner sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Theramex Ireland?

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. von Wulffen.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, heute hier zu sein und mit Ihnen den therapeutischen Stellenwert unseres neuen Arzneimittels Ysely mit dem Wirkstoff Linzagolix in der Therapie der Endometriose zu diskutieren. Zuerst kurz zu mir und dem mit mir anwesenden Team seitens Theramex: Mein Name ist Maïke von Wulffen, ich verantworte den Bereich Market Access in Deutschland. Mit mir dabei sind heute für medizinische Aspekte Frau Marie Landscheidt, für Fragen zum Dossier Steven Krüger und für produktspezifische Aspekte Dr. Kathrin Matischak.

Als auf die Frauengesundheit spezialisiertes und fokussiertes Unternehmen freuen wir uns besonders, heute erneut über eine wichtige neue Therapieoption für Frauen zu sprechen, und zwar, wie bereits genannt, Linzagolix, das seit dem 22. November letzten Jahres zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, zugelassen und in Deutschland verfügbar ist. Ich würde zunächst gerne auf das Erkrankungsbild und die bisherige Versorgungssituation der Endometriose eingehen und anschließend kurz den medizinischen Nutzen und Stellenwert unseres Arzneimittels Ysely umreißen.

Endometriose wird oft auch als Chamäleon der Gynäkologie bezeichnet, da die Symptome häufig fehlgedeutet, unterschätzt oder als normal hingenommen werden und sich dadurch die Diagnosestellung und Therapie verzögert. Dabei stellen die durch Endometriose verursachten Symptome erhebliche Einschränkungen und Belastungen für die betroffenen Frauen dar, insbesondere heftige Schmerzen, sowohl während der monatlichen Regelblutung

als auch in der blutungsfreien Zeit, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wie auch beim Wasserlassen und Stuhlgang. Infolgedessen ist die Lebensqualität von Frauen mit Endometriose stark eingeschränkt, weitere belastende Begleitscheinungen wie Infertilität können hinzukommen.

Auch wenn sich die Versorgung von betroffenen Frauen mit Endometriose in den letzten Jahren bereits etwas verbessert hat, besteht nach wie vor ein enormer Handlungsbedarf, um eine frühzeitige Diagnosestellung und damit ein geeignetes, wirksames, an die Bedürfnisse der Patienten angepasstes, langfristiges Therapiekonzept zu sichern; denn, das ist an dieser Stelle auch ganz wichtig zu betonen, Endometriose ist eine chronische und damit langjährig behandlungsbedürftige Erkrankung.

Ein Meilenstein in der Versorgung der Endometriose war mit Sicherheit eine Abkehr vom ehemaligen Goldstandard der endoskopischen Diagnosestellung hin zu einer nichtinvasiven Diagnostik, basierend auf eingehender Anamnese in Kombination mit Tastuntersuchungen und bildgebenden Verfahren, insbesondere dem Ultraschall.

Eine medikamentöse Therapie in der Erstlinie, in der Regel mit Dienogest, kann so frühzeitiger eingeleitet werden, um die Beschwerden der betroffenen Frauen zu lindern und gleichzeitig die Risiken und Belastungen, die mit einer operativen Maßnahme einhergehen, zunächst zu verzögern. Ich spreche hier bewusst nur von einer Verzögerung operativer Maßnahmen, da mit Dienogest alleine in der Regel keine langfristige adäquate Kontrolle der Symptome, insbesondere der Schmerzsymptomatik, bei allen Patientinnen erzielt werden kann. Dies kann sowohl aufgrund einer initial unzureichenden oder nachlassenden Symptomkontrolle oder aufgrund von auftretenden Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten der Fall sein.

Neben Dienogest gab es bis vor anderthalb Jahren als weitere zugelassene medikamentöse Therapie nur die GnRH-Rezeptor-Agonisten oder die Option einer operativen Behandlung. Bleiben wir zunächst bei den medikamentösen Optionen, den GnRH-Rezeptor-Agonisten. Es ist festzuhalten, dass diese mit zwei relevanten Einschränkungen einhergehen: Erstens. Der Einsatz von GnRH-Rezeptor-Agonisten erfordert laut Zulassung immer eine laparoskopische Diagnosesicherung, also eine operative Maßnahme, die nicht mehr als Goldstandard zur Diagnostik angesehen wird.

Zweitens. Agonisten sind aufgrund der Östrogen-Suppression in einem suboptimalen therapeutischen Bereich, insbesondere in Bezug auf die Knochengesundheit, nur zeitlich begrenzt, das heißt, in der Regel sechs bis neun Monate anwendbar. Sie stellen kein langfristiges Therapiekonzept dar, sondern allenfalls eine vorübergehende Überbrückung. Bei vorbehandelten Endometriose-Patientinnen gab es lange keine adäquate medikamentöse Langzeittherapie, sodass diese immer wieder operativ und unter Inkaufnahme der Risiken und Folgekomplikationen eines operativen Eingriffs behandelt werden mussten – immer wieder, da es auch nach operativer Behandlung der Endometriose extrem hohe Rezidivraten gibt, die eine Reintervention erforderlich machen, insbesondere dann, wenn nach dem operativen Eingriff nicht medikamentös weiterbehandelt wird.

Damit komme ich zum nächsten Meilenstein in der Therapie der Endometriose, der Entwicklung der GnRH-Rezeptor-Antagonisten, wie dem heute im Fokus stehenden Wirkstoff Linzagolix. Diese verfolgen ähnlich wie die Agonisten das grundsätzliche Wirkprinzip, durch Suppression von Östrogen einen relevanten Teil bei der Endometriose zu adressieren und dadurch die Symptomatik zu lindern. Vorteil der GnRH-Rezeptor-Antagonisten gegenüber den Agonisten sind die unmittelbar inhibitorische Wirkung und der mögliche Einsatz als medikamentöse Langzeittherapie. Damit adressieren GnRH-Rezeptor-Antagonisten genau den Bedarf nach einer medikamentösen Langzeittherapie bei vorbehandelten Endometriose-Patientinnen.

Vor Linzagolix gab es bereits seit November 2023 ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der vorbehandelten Endometriose, das einen GnRH-Rezeptor-Antagonisten, und zwar

Relugolix in fester Kombination mit der oralen Add-back-Therapie Estradiol und Norethisteronacetat, enthält. Mit Linzagolix wird die Behandlungsmöglichkeit mit GnRH-Rezeptor-Antagonisten nun um ein besonders schnell wirksames Arzneimittel ergänzt, das zudem durch die individualisierbare Kombination mit einer Add-back-Therapie eine patientenindividuell bestmögliche Versorgung ermöglicht.

Damit sind wir beim medizinischen Nutzen von Linzagolix. In der zulassungsrelevanten Studie EDELWEISS 3 für das hier im Fokus stehende Anwendungsgebiet der vorbehandelten Endometriose konnte ein hoher medizinischer Nutzen für Linzagolix gegenüber Placebo festgestellt werden, der sich neben der sehr guten Verträglichkeit insbesondere aus der schnell einsetzenden und anhaltenden großen statistisch signifikanten Reduktion von Dysmenorrhö, nichtmenstruellen Beckenschmerzen sowie der Auswirkung der endometriosebedingten Schmerzen auf die Aktivitäten ergibt. Auch die Reduktion weiterer Schmerzsymptome und der Anzahl uteriner Blutungstage führt zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung, was sich auch in einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt.

Linzagolix trägt somit dazu bei, betroffenen Frauen eine schnell und anhaltend wirksame, sichere, medikamentöse Langzeittherapie zu ermöglichen, um langfristig eine adäquate Symptomkontrolle und damit einhergehend gehobene Lebensqualität zu sichern. Operative Verfahren können somit potenziell vermieden werden, was auch der fachlichen Einschätzung des medizinischen Fachpersonals sowie der mit Linzagolix behandelten Patientinnen in der Studie EDELWEISS 3 nach einer sechsmonatigen Behandlung mit Linzagolix entspricht.

Insbesondere vor dem Hintergrund der eingangs beschriebenen limitierten medikamentösen Therapieoptionen und der relevanten Einschränkungen und Risiken operativer Verfahren ist die Verfügbarkeit einer weiteren medikamentösen Langzeittherapie zur effektiven Behandlung der Endometriose von großer therapeutischer Bedeutung.

Ich freue mich nun auf die weitere Diskussion und stehe gemeinsam mit dem Team von Theramex für Ihre Fragen gerne bereit. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. von Wulffen, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an Frau Professor Mechsner: Frau Professor Mechsner, im Prinzip handelt es sich um eine Dublette von dem, was Frau von Wulffen gerade gesagt hat. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch zu den bisherigen medikamentösen Therapien Stellung genommen und dort ausgeführt, dass ein Großteil der Patientinnen in der Erstlinie das bereits erwähnte Dienogest erhält, dass die GnRH-Agonisten wegen ihrer nur zeitlich limitierten Einsetzbarkeit in der Versorgung einen relativ geringen Stellenwert haben und deshalb den Antagonisten eine hohe Bedeutung zukommt, um operative Interventionen ein Stück weit schieben zu können. Es wäre aber wichtig, wenn Sie das, was Sie schriftlich eingereicht haben, noch einmal erklären könnten. Wie sieht die Behandlung von Patientinnen mit einer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, derzeit im klinischen Alltag aus? Wir hatten in anderem Behufe, als wir uns über das Innovationsformprojekt unterhalten haben, eine Lehrstunde, in der Sie mir erklärt haben, wieso man auch nach einer OP als Patientin sehr betroffen sein kann. Aber vielleicht können Sie uns einen kurzen Überblick geben.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Man muss sagen, es ist dramatisch, was wir am Zentrum an der Charité an Patientinnen sehen, die viele Jahre Beschwerden hatten, bevor eine suffiziente Therapie eingesetzt wird. Auch das Dienogest wird oft sehr spät und oft nicht schon in der Niederlassung eingesetzt. Auch nach Operationen haben die Frauen fast einen 50-prozentigen anhaltenden Therapiebedarf und aufgrund der langen Jahre der Beschwerden viele Sekundärbeschwerden vom Beckenboden ausgehend usw.

Man stellt fest, dass eine suffiziente hormonelle Therapie das A und O darstellt, den Östrogenspiegel in ein bestimmtes Fenster zu bringen und dort zu belassen. Das klappt mit

den gängigen Therapien, dem Dienogest, nicht immer. Es gibt häufig Zwischenblutungen, sodass die Dosis gesteigert werden müsste, was nicht im Sinne des Erfinders ist, und andere weniger potente Gestagene auch nicht wirken. Von daher bin ich früher schon viel auf die GnRH-Analoga ausgewichen, aber wir haben gehört, die Limitation ist da, nicht nur, dass die Analoga auch parenteral gegeben werden müssen. Das ist eine Injektion, die schwer steuerbar ist und dann auch die Add-Back-Therapie gegeben werden musste. Sonst konnte man die Therapie nicht fortsetzen.

Von daher sind die GnRH-Antagonisten als Tablette verfügbar. Das muss man auch sagen. Sie haben einen schnellen Wirkungseintritt. Sie haben keinen Flair-up. Das ist eine sehr große Bereicherung. Ich habe viel Erfahrung damit. Wir setzen den GnRH-Antagonisten inzwischen viel ein. Wesentlicher Unterschied zu dem Relugolix CT ist, dass in dieser Tablette alles drin ist, was ein Vorteil ist. Das heißt, wir haben den Antagonisten und eine integrierte Add-Back-Therapie, weil mit den Antagonisten die Östrogenspiegel so niedrig sind, dass sonst die Knochendichte Schaden nehmen würde. Das heißt, man kann diese Langzeittherapie nur in einer dauerhaften Kombination mit einer Add-Back-Therapie machen.

Aber bei dem Relugolix CT ist diese in der Tablette drin und wir haben keine Variationsmöglichkeiten. Auch hier ist es so, dass manche Patientinnen Blutungen haben, weil die Add-Back-Therapie individuell zu hoch ist. Man kann nicht immer sagen, wann das der Fall ist. Aber es gibt Patientinnen, die nicht blutungsfrei sind, Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen haben oder es Kontraindikationen gibt, eine orale Add-Back-Therapie einnehmen zu können, wie zum Beispiel Thrombophilien. Das ist eine Kontraindikation, die es verbietet, das Relugolix CT zu geben.

Der Vorteil von Linzagolix ist, dass es zwei getrennte Tabletten sind. Wir haben die Reinsubstanz Linzagolix, die es uns ermöglicht, in dem Falle eine individuelle Add-Back-Therapie geben. Selbst bei Thrombophilien oder gewissen Risiken muss man abwägen, ob eine transdermale individuelle Add-Back-Therapie von Nutzen ist. Aber diese Substanz bereichert unser Portfolio auf jeden Fall.

Ich denke, wir können in Kombination mit diesem weiteren Baustein weiterhin Operationen vermeiden; denn das gilt es unbedingt. Wir wissen, dass weiterhin unheimlich viele unnötige Operationen, auch Rezidiv-Operationen erfolgen, die wenig Nutzen haben. Das A und O ist eine suffiziente hormonelle Therapie. Das Feintuning in diesem Bereich ist ganz wichtig, um einer Patientin eine mögliche Reduktion auch von anderen Schmerzen zu ermöglichen. Nur wenn die Patientin suffizient blutungsfrei ist, hat sie die Chance, Beckenbodentherapie adäquat durchführen und an anderen Baustellen in ihren Schmerzbereichen arbeiten zu können. Wenn das nicht funktioniert, kommt sie immer wieder in die Akutschmerzen, wenn es zu Blutungen kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Mechsner. – Herr Professor Römer, sind Sie mittlerweile zugeschaltet?

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Ja, ich bin jetzt zugeschaltet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie noch etwas ergänzend sagen? Die Ausgangsfrage war, wie die heutige Therapiesituation von Patientinnen ist, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt worden sind. Frau Mechsner hat das gerade breit ausgeführt.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Ja, ich habe das gehört. Ich habe zwei, drei Ergänzungen: Man muss sicherlich, wie es Frau Mechsner sagte, selbstkritisch sagen, dass in Deutschland wie auch in anderen Bereichen bei der Endometriose zu viel operiert wird. Das ist international seit vielen Jahren anders. Da steht mehr die medikamentöse Therapie im Vordergrund, weil es eine chronische Erkrankung ist und wir mit

einer Operation einfach nicht die Lösung finden. Ziel wäre, wenn man überhaupt operiert, einmal zum perfekten Zeitpunkt am perfekten Ort zu operieren. Das wäre der Wunsch.

Insofern sind medikamentöse Therapien sehr wichtig. Das Dienogest ist ohne Zweifel die Nummer eins. Das ist auch in jeder nationalen und internationalen Leitlinie so. Vielleicht zum Verständnis: Patienten, die das nicht vertragen oder bei denen es nicht wirksam ist, das ist nicht so eine ganz kleine Gruppe. Wir wissen aus Daten aus großen Studien, dass es nach Dienogest durchaus 20 bis 25 Prozent der Patientinnen sind, bei denen irgendwann die Effektivität nachlässt oder Nebenwirkungen auftreten. Man kann sagen, das ist fast jede vierte Patientin.

Hier kommen Second-Line-Therapien ins Spiel, wie die GnRH-Antagonisten, weil man die Nebenwirkungen von Dienogest wie Stimmungsveränderung oder die Blutungsstörung zumindest weniger hat. Null gibt es nicht. Das Zweite ist, dass man eine höhere Effektivität hat.

Über die flexible Möglichkeit der Add-Back-Therapie hat Frau Mechsner schon referiert, da kann ich mich nur anschließen. Ein wichtiger Punkt ist, dass wir mit Dienogest zum Beispiel auf Myome keine Wirkung haben. Wir haben für Linzagolix die Zulassung, diese Komorbidität – – Wir haben das kürzlich publiziert. Es gibt teilweise Zahlen, dass es ein sechsfach höheres Risiko bei Endometriose-Patienten und Myomen ist. Man hat hier den genialen Kniff, dass man zwei Erkrankungen mit einem Medikament behandeln kann. Das macht es für die klinische Anwendung so wertvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, für diese Ergänzung, Herr Professor Römer. – Ich schaue in die Runde der Bänke und Patientenvertretung: Gibt es Fragen? – Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Frage an die klinischen Sachverständigen. In den schriftlichen Stellungnahmen war ein Hinweis darauf, dass in den Studien zu Linzagolix nach sechs Monaten ein Effekt zu Ungunsten von Linzagolix bezüglich der Knochendichte zu beobachten war. Meine Frage ist: Haben Sie aus der klinischen Praxis schon Erfahrung? Sie haben gesagt, da kombiniert man mit einer variablen Add-back-Therapie. Haben Sie aus der klinischen Praxis auch mit Blick auf den Linzagolix Erfahrungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mechsner, bitte.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Linzagolix ist noch nicht so lange verschreibungsfähig, sodass ich keine Langzeiterfahrung habe, muss ich sagen, wobei, aus dem Bereich der Myome – aber Patientinnen mit Myomen behandle ich nicht so häufig. Aber mit der Add-back-Therapie ist im Grunde genommen kein Effekt auf die Knochendichte zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Römer, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Wir haben bei den Myomen mit Linzagolix Erfahrung. Es ist klar, dass man bei den 200 Milligramm eine Add-back-Therapie braucht, für den Knochen eigentlich erst ab sechs Monaten. Man muss wissen, welche Add-back-Therapie man macht. Die muss für den Knochen ausreichend sein. Oft gibt man aber aus klinischen Erwägungen, nicht so sehr wegen dem Knochen, schon nach drei Monaten eine Add-back-Therapie, sodass das mit dem Knochen – – Außer man macht den Fehler, dass man zu wenig Add-back-Therapie gibt. Aber alle Gynäkologen kennen das von der Hormonsubstitution, was die wirksamen Dosen sind. Das ist eigentlich kein Problem. Es wäre ein Kunstfehler, wenn man keine Add-back-Therapie mit 200 Milligramm macht. Aber das wissen die Gynäkologen. Das kennen wir auch von den GnRH-Analoga.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Römer. – Frau Kunz, Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet. Ich habe noch eine Frage, wenn ich die gleich anschließen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Sie haben im Vorfeld zu der Versorgung ausgeführt. Mir war noch nicht klar, so wie ich Sie verstanden habe, werden die GnRH-Analoga in der heutigen Zeit dennoch eingesetzt.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Ja, sehr viel weniger. Wenn Relugolix CT mit der festen Add-back-Therapie als orale Tablette kontraindiziert war, mussten wir auf GnRH-Analoga ausweichen, weil es nichts anderes gab. Manche brauchen definitiv die GnRH-Analoga oder Antagonisten. Sie brauchen diese Second-Line-Effektive. Diese Medikamente sind wirklich die stärksten Medikamente, die wir haben. Wir zum Beispiel sehen 1.000 Patientinnen im Jahr und haben bei 200 die Indikation dieser sehr intensivierten hormonellen Therapie, bei denen wir Hormontherapien umstellen, um zugunsten der Analoga Antagonisten, um eine erneute Operation zu vermeiden. Das ist ein Fünftel, 200 von 1000.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist richtig, also die Prozentzahl ist richtig. Ob die medizinische Aussage richtig ist, weiß ich nicht.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Die ist richtig, die ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Römer, haben Sie noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Vielleicht ganz kurz: Die Frage war nach den GnRH-Analoga. Das spielt keine Rolle mehr, muss man sagen. Das sind absolute Ausnahmepatienten, bei denen man GnRH-Antagonisten nicht anwenden kann, weil eine orale Absorption nicht möglich ist. Wir haben auch circa 1 000 Patienten. Die zwei Patienten, die heute noch GnRH-Analoga nehmen, könnte ich namentlich benennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ich habe zwei unterschiedliche Aussagen mitgenommen. Zwischendurch habe ich leider etwas verpasst.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Darf ich das noch einmal erklären? Es gibt Kontraindikationen für die orale Hormonersatztherapie. Da hatten wir bislang kein anderes Medikament. Mit Linzagolix haben wir das jetzt seit diesem Jahr. Deshalb gibt es jetzt keine Indikationen für die GnRH-Analoga mehr. Aber bevor wir diese hatten, musste ich gelegentlich darauf ausweichen. Herr Römer sagte schon, das sind wenige gewesen. GnRH-Analoga sind parenteral und haben keine weiteren Hormone, wirken quasi pur. Aber das ist gerade das, was wir nicht in einer Langzeittherapie machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, okay?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Frau Bickel und Frau Lowitzki. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage zu den GnRH-Analoga. Sie sagten, das sind eher Einzelfälle. Vielleicht könnten Sie sagen, wie viel Prozent das ungefähr entspricht, die mit GnRH-Analoga behandelt worden wären, würde es das Linzagolix noch nicht geben, also wenn man nur die Alternative Relugolix gehabt hätte. Das ist meine erste Frage an die Kliniker.

Die zweite Frage: Das Anwendungsgebiet für dieses neue Medikament Linzagolix ist eingeschränkt auf Patientinnen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde. Sie haben gesagt, dass Dienogest das primäre Medikament ist, das eingesetzt wird. Ich frage mich, der G-BA hat eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, und zwar eine patientenindividuelle Therapie. Dort wird Dienogest noch genannt. Sind das

wirklich noch Patienten, die für Dienogest infrage kommen, die jetzt mit Linzagolix behandelt werden?

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Wir haben First-Line-Therapien. Ich sage Ihnen, wenn eine junge Patientin kommt, die die typischen Beschwerden der Endometriose, im Ultraschall Zeichen der Adenomyose hat, noch nie eine Behandlung hatte, dann ist der erste Schritt, eine therapeutische Amenorrhö mit einer hormonellen Therapie einzuleiten. Da ist das Dienogest die Firstline-Therapie. Damit sind sehr viele Patientinnen erst einmal blutungsfrei und schmerzfrei, aber ungefähr 20 Prozent nicht.

Das heißt, sie haben weiterhin Blutungen unter dieser Therapie im Verlauf von Jahren. Wir brauchen eine Langzeittherapie, also eine Therapie über viele Jahre. Wir sprechen von 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Das darf man nicht vergessen. 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr werden diagnostiziert. Das Dienogest ist ein Gestagen. Bei anderen ist einmal die Therapie nicht suffizient, oder sie haben weiterbestehende Schmerzen unter dieser Therapie.

Im nächsten Schritt würde normalerweise eine Operation folgen, die man aber vermeiden kann. Wir wünschen uns, die Operation sehr individuell einsetzen zu können, wenn es für die Patientin der beste Zeitpunkt ist. Wann ist der beste Zeitpunkt? Wenn wirklich nichts mehr hilft und die Patientin zum Beispiel ihren Kinderwunsch realisieren möchte. Das spielt eine große Rolle, weil wir mit operativen Maßnahmen im Bereich Kinderwunsch, Fertilität wichtige Entscheidungen treffen, sei es die Vermeidung von Operationen von Zysten am Eierstock, um die Eizellreserve zu schonen, oder auf der anderen Seite eine Kinderwunschrealisierung zu verbessern. Das muss auch sehr individuell sein. Das heißt, eine erneute Umstellung auf ein potenteres Medikament ist die Indikation für die Second-Line-Therapie.

Ein anderes großes Problem der Gestagene ist, dass nicht wenige Frauen mit Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, bis hin zu suizidalen Gedanken auf Gestagene reagieren. Auch hier ist eine Umstellung sehr wichtig. Der Vorteil der GnRH-Antagonisten ist, dass diese Medikamente selbst diesen Effekt nicht haben, weil sie keine Gestagene sind, keine Hormone in diesem Sinne. Das heißt, wie Herr Römer gesagt hat, wir schätzen, dass ungefähr 20 Prozent mit Dienogest nicht ausreichend therapiert sind. Deshalb haben wir einen großen Stellenwert für weitere Therapieoptionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Römer, bitte.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Es war nach Zahlen gefragt worden. Das kann man aus der klinischen Praxis nur schätzen. Sagen wir, wir haben 25 Prozent, die auf Dienogest nicht ansprechen oder Nebenwirkungen haben, davon kann man einen Teil mit Relugolix behandeln. Aber es kommt eine Gruppe dazu, weil das oft Patienten sind, die schon lange Dienogest haben, die in eine Altersgruppe kommen, wo durch die Add-back-Therapie Kontraindikationen für das Relugolix CT auftreten. Für diese Patientengruppe – geschätzt, sagen wir einmal, 10 bis 15 Prozent – ist ein GnRH-Antagonist mit der individuellen HRT durchaus sinnvoll. Es ist eine wichtige Option für einen Großteil der Patienten. Es ist keine Randgruppe. Das muss man klar sagen

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Ich habe auch diverse komplexe Situationen, in denen Linzagolix schon sehr hilfreich war, obwohl es noch nicht so lange für Endometriose zugelassen ist.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Die Komorbiditäten sind nicht zu unterschätzen. Es gibt sehr wenige Medikamente, die gegen zwei Erkrankungen gleichzeitig helfen. Das ist unter auch dem Kostenaspekt interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Aber jetzt noch einmal speziell zur Frage von Frau Bickel: Frau Bickel hat gesagt: Ist es richtig, dass wir hier Dienogest noch als zweckmäßige Vergleichstherapie implementiert oder in der Liste haben? Wenn Sie sagen, das ist die First-Line und im Prinzip die 20 Prozent Therapieversager oder diejenigen, bei denen es aufgrund der Hormone diese depressiven Verstimmungen etc. pp. gibt, für die wäre die Alternative, die

man einsetzen würde, Relugolix oder jetzt der hierzu bewertende Wirkstoff, so habe ich das verstanden, oder die eine oder andere Option, die wir noch haben. – Frau Bickel, noch einmal zurück an Sie.

Frau Bickel: Herr Professor Hecken, vielen Dank. Das war meine Frage. Ist Dienogest als First-Line-Therapie hier überhaupt die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie? So wie ich Sie als Kliniker beide vernommen habe, sind wir in einem anderen Setting. Dieses andere Setting ist die Second-Line.

Aber trotzdem die Nachfrage: Dieses Zulassungsgebiet des neuen Medikamentes ist, „deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde“. Sagen wir einmal, es wurde vorher chirurgisch behandelt. Sie sagen, operative Maßnahmen sind eher nach hinten verschoben. Aber gibt es Konstellationen, wo man eine operative Maßnahme als erstes macht? Wenn man sie gemacht hat, käme dann noch Dienogest infrage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Römer, bitte.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Das eine schließt das andere nicht aus. Es gibt durchaus Situationen, in denen primär operiert wird. Das ist relativ klar definiert. Das sind sehr ausgedehnte Endometriosen mit Organschäden. Danach würde man entscheiden, ob die Patientin Dienogest bekommt oder unter Umständen GnRH-Antagonisten. Wenn sie vorher schon ein Gestagen und darunter Depressionen hatte, würde man nicht noch einmal mit dem Gestagen einsteigen. Das ist das, was wir, glaube ich, versuchen, herüberzubringen, dass das sehr individuell ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Da wäre dann wieder ein Stellenwert für Dienogest.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Genau, das wäre eine individuelle Entscheidung. Auch die aktuellen Leitlinien lassen offen, dass man mit beiden Wirkstoffen eintritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Beide Wirkstoffe, weil es Situationen gibt, in denen die Organe extrem betroffen sind. Vor allen Dingen dürfen wir die Gebärmutter nicht vergessen. Die Adenomyose zählt zu der Endometriose. Bei ausgeprägter Adenomyose gibt es gute Daten, die auch für GnRH-Antagonisten sprechen und wo es einfach wichtig ist. Es kann zum Beispiel auch die Situation sein, dass eine künstliche Befruchtung geplant wird. Auch da macht die Therapie mit GnRH-Antagonisten viel mehr Sinn als mit einem Dienogest, auch nach einer Operation im Hinblick auf eine anstehende künstliche Befruchtung. Es gibt so viele Variationen, bei denen wir individuell entscheiden müssen. Die Anwendung wird zeigen, dass das auch Vorteile bringt. Davon sind wir überzeugt. In solchen Situationen hat man früher als Vorbereitung für eine EVF Analoga gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mechsner. – Herr Römer, noch eine Ergänzung oder ist alles gesagt?

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Ich glaube, es ist klar herausgekommen, dass es wirklich – – Die Frage war, ob man das auch nach einer Operation einsetzen kann. Deshalb ist das auch offen gehalten. Die Mehrzahl der Fälle wird sicherlich sein, hormonelle Therapie, Therapieversagen, Second-Line, hormonelle Therapie. Aber es gibt Situationen, in denen man das nach einer Operation einsetzen kann. Insofern finden wir es gut, dass das so in der Fachinformation in der Indikation steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lowitzki von der PatV, bitte.

Frau Lowitzki: Ich habe eine Frage zu dem Knochendichteverlust: Ich frage mich, ob das überhaupt auffällt. Es ist so, dass in der Packungsbeilage von Relugolix beschrieben ist, dass 21 Prozent der Patienten über 3 Prozent Knochendichteverlust haben. Deshalb wird empfohlen, nach 52 Wochen eine Kontrolle zu machen. Die wird wiederum nicht von der GKV bezahlt. Deshalb ist es eine Privatleistung. Ich weiß, dass viele Patientinnen nicht darüber aufgeklärt werden, in der Folge diese Untersuchungen auch nicht machen. Meine Frage an Frau Mechsner und Herrn Römer ist, wie das in Ihrer Erfahrung ist. Machen Ihre Patientinnen diese Untersuchungen, gerade weil es so ist, dass die Verschreibung in einem spezialisierten Zentrum stattfindet, aber die Weiterbehandlung in der ambulanten Niederlassung erfolgt? Gerade da sehe ich nicht wirklich, dass da die Begleitung stattfindet. Da frage ich mich auch: Gerade wenn man eine individualisierte Effekttherapie hat, sehe ich es als notwendiger an, dass diese Behandlung im spezialisierten Zentrum erfolgt, weil ich nicht sehe, dass das in der ambulanten Niederlassung so aufgefangen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Römer, bitte.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): Ich kann dazu etwas sagen. Für die GnRH-Antagonisten gibt es Studiendaten. Das wird, glaube ich, in der Praxis beachtet. Es gibt eine neue Leitlinie Osteoporose, da stehen die GnRH-Antagonisten drin. Es ist nicht so, dass das nicht beachtet wird. Es spielt aber klinisch nicht eine Riesenrolle, auch mit der Knochendichtemessung. Die Frage stellt sich beim Dienogest genauso, weil wir die gleichen Östrogenwerte haben. Da ist es eher üblich, wenn man den Verdacht hat, dass man einen Östradiolspiegel misst, bevor man eine teure Knochendichtemessung macht. Ich gebe Ihnen recht, und das ist der Fokus, deshalb haben wir das mehrfach publiziert, dass man sehen muss, wenn Patienten zusätzliche Risikofaktoren haben. Wenn Sie ein ganz schlankes, junges Mädchen haben, dann haben Sie Risikofaktoren und man muss das anders beachten. Das ist individuelle Medizin. Aber ich glaube nicht, dass man dazu unbedingt ein Zentrum braucht. Das ist meiner Meinung nach gynäkologisches Basiswissen. Durch die HRT kennen wir Gynäkologen uns relativ gut am Knochen aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Römer. – Frau Mechsner, Ergänzung?

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Nein, keine Ergänzung. Ich denke, das ist Routine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lowitzki, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Lowitzki: Nur aus der Verschreibungspraxis mit dem Relugolix: Machen Ihre Patientinnen nach 52 Wochen diese Knochendichtemessung, wie es empfohlen ist?

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité Berlin): Wir empfehlen das. Aber das mit den Kosten kann ich auch nicht lösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Es war die Frage, ob Sie das machen.

Herr Prof. Dr. Römer (Evangelisches Klinikum Köln Weyertal): In der klinischen Praxis machen wir einen Östradiolspiegel. Der kostet nur einige Cent. Wenn der nach längerer Zeit im Normbereich ist, das haben wir bei Dienogest gemacht, dann braucht man keine Knochendichtemessung. Deshalb ist es gut, dass es nur eine Empfehlung ist. Sonst würde in der Fachinformation stehen, man muss das machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe jetzt Frau Kunz, Frau Bickel und Frau Potthast. Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich glaube, Frau Potthast hat sich vor mir gemeldet.

Frau Potthast: Das ist völlig okay, Sie können gerne als erstes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Ich habe Frau Kunz zweimal auf der Liste stehen. Dann wäre die Reihenfolge Frau Bickel, Frau Potthast, Frau Kunz. Oder waren Sie schon, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich war schon, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann bin ich jetzt wieder in der Reihe. Frau Potthast als erstes und dann Frau Kunz.

Frau Potthast: Ich habe eine Frage an den Hersteller. Wir haben eine vergleichbare Datenlage wie vor einigen Monaten bei der Bewertung von Linzagolix in der symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen. Im vorliegenden Fall, sieht man an der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass es verschiedene Wirkstoffe gibt, um die Symptome einer Endometriose zu behandeln. Über den Stellenwert der einzelnen Optionen wurde gerade diskutiert. Aber patientenindividuell gäbe es die Möglichkeit, mit Dienogest, verschiedenen GnRH-Analoga, Relugolix oder auch operativen Maßnahmen zu behandeln.

Sie stellen im Dossier den Vorteil von Linzagolix dar. Dieser beruht allerdings auf Studien gegenüber Placebo. Für die Patientinnen und die Ärztinnen und Ärzte stellt sich die Frage, ob Linzagolix als neue Behandlungsoption einen Vorteil gegenüber den bereits zur Verfügung stehenden Optionen aufweist. Im Dossier wie in der Indikation Uterusmyome liegen aber ausschließlich placebokontrollierte Studien vor. Mit diesen Studien kann die Frage nach dem Zusatznutzen gegenüber anderen Optionen nicht beantwortet werden. Dazu sind Studien gegenüber den anderen Optionen erforderlich, die genau diese Frage, die diskutiert wird, ist es jetzt besser als die Option, die wir bereits im Versorgungsalltag haben, beantworten würden. Daher ist unsere Frage auch hier in diesem Indikationsgebiet, inwieweit derzeit Studien gegenüber einer aktiven Vergleichstherapie laufen bzw. ob Sie solche geplant haben, um genau diese Frage zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. pU? Nein.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Wenn Sie die Antwort schon kennen, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, die hatten wir beim letzten Mal auch. Deshalb habe ich es antizipiert. Ich habe nicht heimlich das Protokoll gelesen, aber Sie haben keine Studien mehr laufen. Oder Sie wissen auch nicht, dass noch irgendwo etwas läuft.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Das ist richtig. Weitere Studien laufen nicht. Wir hatten die Thematik auch schon beim letzten Mal. Ja, auch wir würden gerne direktvergleichende Studien haben. Das ist aus unserer Sicht oftmals sinnvoll, keine Frage, ähnlich wie bei den Myomen auch. Als Lizenznehmer hatten wir weder Einfluss auf die Studienplanung noch die Durchführung. Nichtsdestotrotz sehen wir die Daten für die Einordnung im medizinischen Kontext als relevant an. Ich denke, das ist auch aus den bereits genannten Beiträgen der Kliniker herausgeklungen, die basierend auf diesen Daten die gewissen medizinischen und therapeutischen Vorteile von Linzagolix durchaus sehen. Aber weitere Studien in diese Richtung sind derzeit nicht geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Potthast, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Potthast: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In den schriftlichen Stellungnahmen wurde auf Aussagen des EPAR verwiesen, dass nicht davon auszugehen ist, dass die Studienpopulation leitlinienkonform behandelt wurde und damit die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation fraglich ist. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann etwas dazu sagen?

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Ich kann das gerne einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Mir liegen nicht alle Stellungnahmen vor, von daher weiß ich nicht explizit, worauf Sie anspielen. Grundsätzlich haben wir uns die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien, insbesondere der EDELWEISS 3, im Detail angeschaut und im Dossier dargelegt. Wir sehen aufgrund des Ortes der Studiendurchführung, der Vorbehandlung, der Symptomlast, der Begleittherapien, die erlaubt waren, und weiterer Basischarakteristika eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Dem EPAR war zu entnehmen, dass vor Studieneinschluss ein Drittel der Teilnehmerinnen keine medikamentöse Therapie erhielten und nur 42 Prozent der Teilnehmerinnen, die eine medikamentöse Therapie erhielten, Gestagene oder Östrogene bekommen haben. Dann hat ein Großteil der Patienten keine adäquate Vorthherapie erhalten. Das war meine Frage.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Vielen Dank, dass Sie das noch einmal ausführen und konkretisieren. In der Studie waren sowohl medikamentös als auch chirurgisch vorbehandelte Patientinnen eingeschlossen. Wir müssen uns vor Augen halten, dass zu dem Zeitpunkt der Studiendurchführung die operativen Maßnahmen noch einen relativ hohen Stellenwert hatten. Insgesamt kommt auch die EMA, auch im EPAR dokumentiert, zu dem Schluss, dass der Großteil der Patientinnen medikamentös oder chirurgisch vorbehandelt ist, also dem zugelassenen Anbindungsgebiet entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, haben Sie noch eine Frage?

Frau Dr. Kunz: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Ich vermute, dass Sie, Frau Dr. von Wulffen, das Schlusswort, die Zusammenfassung machen. Bitte, Sie haben das Wort.

Frau Dr. von Wulffen (Theramex Ireland): Sehr gerne. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank an alle Beteiligten für die regen Diskussionen zur Behandlung und Versorgungsstruktur der Endometriose. Ich denke, wir haben von den klinischen Experten deutlich herausgehört, dass in der Behandlung der Endometriose nach wie vor ein großer Bedarf für eine medikamentöse Langzeittherapie wie Linzagolix besteht. Die Relevanz der Erkrankung wurde deutlich. Man sieht es auch daran, dass Endometriose erstmalig im Koalitionsvertrag der Bundesregierung enthalten ist, was ein starkes Zeichen für die Relevanz der Erkrankung und die bislang limitierte oder unzureichende Versorgung bedeutet.

Dazu haben wir ausführlich gehört, dass vor der Einführung von Linzagolix die operativen Maßnahmen in der vorbehandelten Situation, wenn die Patientinnen in der Erstlinie bereits mit Dienogest vorbehandelt wurden, einen relevanten Stellenwert hatten, dass Linzagolix neben der bereits verfügbaren Therapie mit einem GnRH-Rezeptor-Antagonisten aufgrund der Flexibilität der Add-back-Therapie einen relevanten Stellenwert in der Versorgung hat, um solchen Patientinnen die Operation zu ersparen oder diese zu vermeiden. Das hat im Kontext dieser sehr individuellen symptom- und bedürfnisorientierten Behandlung der Patientinnen mit einer langjährigen Erkrankung einen wichtigen und hohen Stellenwert.

Von daher bedanke ich mich an dieser Stelle bei allen Beteiligten, dass das heute noch einmal eingeordnet wurde, und gebe das Wort wieder an Sie zurück, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. von Wulffen, an Sie und Ihr Team dafür, dass Sie uns zur Verfügung gestanden haben. Danke an Frau Professor Mechsner und Herrn Professor Römer für die fachlichen Einordnungen. Wir werden das diskutieren. Damit kann ich die Anhörung an dieser Stelle schließen. Das war für heute die letzte Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:35 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: 2024-B-183 Linzagolix

Stand: September 2024

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

Linzagolix [Zur symptomatischen Behandlung der Endometriose]

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.	Operative Maßnahmen wie die vollständige oder teilweise Resektion der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Läsionen, eine Hysterektomie oder eine Ovarialzystektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Nutzenbewertung nach §35a SGBV zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Beschluss vom 16.05.2024) Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus (Beschluss vom 16.03.2017) <i>Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse (AM-RL, Anlage III):</i> 13. Antidysmenorrhöika, - ausgenommen Prostaglandinsynthetasehemmer bei Regelschmerzen, - ausgenommen systemische hormonelle Behandlung von Regelanomalien
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 Ysely [®]	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Ysely [®] wird angewendet zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.
Gestagene	
Dienogest G03DB08 z.B. Visanne [®] 2 mg	Behandlung der Endometriose.
Chlormadinon G03 DB 06 Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM [®]	[...] - unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und Dysmenorrhoe
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga)	
Goserelin L02A E03 z.B. Zoladex [®] Gyn	Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. Präoperative Endometriumabflachung vor geplanten operativen, hysteroskopischen Eingriffen, z. B. Endometriumablation oder Resektion. <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...]</i> <i>Die Behandlung der Endometriose sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Die Behandlung sollte nicht wiederholt werden, aufgrund des Verdachts der Schädigung der Knochendichte. Bei Patientinnen, die Goserelin zur Behandlung der Endometriose erhalten, konnte durch eine Hormonersatztherapie (tägliche Einnahme von Östrogen und Progestagen) die Schädigung der Knochendichte und die vasomotorischen Symptome reduziert werden.</i> <i>Zoladex[®] Gyn darf nicht angewendet werden: [...] bei Kindern;</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Buserelin L02AE01 z.B. Metrelef®	Endometriose Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Behandlung dauert in der Regel 6 Monate und sollte 9 Monate nicht überschreiten. Die Anwendung von METRELEF ist bei Kindern nicht indiziert.</i>
Leuprorelin L02AE z.B. Trenantone-Gyn®	Trenantone-Gyn wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet: - Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung in den Eierstöcken angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Dauer der Anwendung ist auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen.</i>
Triptorelin L02AE04 z.B. DECAPEPTYL Gyn 3,75	Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. <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>
Nafarelin H01CA02 z.B. Synarela	Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Anwendungsdauer darf 6 Monate nicht überschreiten. Kommt es nach einem 6-monatigen Behandlungszyklus erneut zu Endometrioseerscheinungen und sollte eine weitere Therapie mit Synarela erwogen werden, muss gesichert sein, dass sich die Knochendichte im Normalbereich befindet. Über eine wiederholte Endometriosebehandlung mit Synarela liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor. Sie kann deswegen nicht empfohlen werden.</i> <i>Synarela darf nicht angewendet werden: [...] bei jungen Erwachsenen (< 18 Jahre);</i>

GnRH-Antagonist	
Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat H01CC54 Ryeqo	Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Aufgrund der Vielzahl der verfügbaren Analgetika wird eine Auswahl von Wirkstoffen dargestellt.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-183 (Linzagolix)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. August 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	6
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMD	Bone mineral density
CDR	Clinical Decision Rule
CNTS	Chronische nicht-tumorbedingte Schmerzen
DE	Deep endometriosis
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotrophin releasing hormone
GoR	Grade of Recommendations
GPP	Good practice points
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LUNA	Laparoscopic uterosacral nerve ablation
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OCP	Oral contraceptive pill
OR	Odds Ratio
PSN	Presacral neurectomy
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

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 *Endometriose* 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 29.07.2024 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 971 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2022 [3].

Endometriosis

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline offers best practice advice on the care of women with suspected and confirmed endometriosis. Recommendations are provided on diagnosis and treatment for both relief of painful symptoms and for infertility due to endometriosis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft teilweise zu (keine Informationen zum formalen Konsensusprozess, aber externes Begutachtungsverfahren dargelegt);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (The current guideline will be considered for revision in 2025 (four years after publication)).

Recherche/Suchzeitraum:

- [...] searches in PUBMED/MEDLINE and the Cochrane library. We searched the databases from inception up to 1 december 2020.

LoE

- The quality of the selected papers was assessed by means of the quality assessment checklist, defined in the ESHRE guideline manual.
- Summary of findings tables are usually prepared according to the GRADE approach for all interventions with at least two studies (RCTs) per outcome. For the interventions in the current guideline, such evidence is not available, and hence no summary of findings tables were produced.

GoR

- We labelled the recommendations as either “strong” or “weak” according to the GRADE approach, with appropriate wording for each option.
- Other recommendations:
 - good practice point (information of the advice of the GDG regarding a certain recommendation)
 - research only recommendation (the test or intervention should only be considered within the setting of a research trial for which appropriate approvals and safety precautions have been established)

Sonstige methodische Hinweise

- Der nachfolgend dargestellte Hintergrundtext ist aufgrund des Umfangs nicht abschließend extrahiert. Die extrahierten Inhalte richteten sich nach den in der

Übersicht „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ genannten AM sowie den operativen Verfahren.

Treatment of endometriosis-associated pain

Analgesics

10	Women may be offered NSAIDs or other analgesics (either alone or in combination with other treatments) to reduce endometriosis-associated pain.	⊕○○○	Weak recommendation
----	---	------	---------------------

Hormone treatments

11	It is recommended to offer women hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation
12	The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing hormone treatments for endometriosis-associated pain.		GPP

Combined hormonal contraceptives

13	It is recommended to prescribe women a combined hormonal contraceptive (oral, vaginal ring or transdermal) to reduce endometriosis-associated dyspareunia, dysmenorrhea, and non-menstrual pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
14	Women suffering from endometriosis-associated dysmenorrhea can be offered the continuous use of a combined hormonal contraceptive pill.	⊕⊕○○	Weak recommendation

Progestogens (including progestogen-only contraceptives)

15	It is recommended to prescribe women progestogens to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
16	The GDG recommends that clinicians take the different side effect profiles of progestogens into account when prescribing them.		GPP
17	It is recommended to prescribe women a levonorgestrel-releasing intrauterine system or an etonogestrel-releasing subdermal implant to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation

GnRH agonists

18	It is recommended to prescribe women GnRH agonists to reduce endometriosis-associated pain, although evidence is limited regarding dosage or duration of treatment.	⊕⊕○○	Strong recommendation
19	The GDG recommends that GnRH agonists are prescribed as second line (for example if hormonal contraceptives or progestogens have been ineffective) due to their side effect profile.		GPP
20	Clinicians should consider prescribing combined hormonal add-back therapy alongside GnRH agonist therapy to prevent bone loss and hypoestrogenic symptoms.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation

GnRH antagonists

21	It can be considered to prescribe women GnRH antagonists to reduce endometriosis-associated pain, although evidence is limited regarding dosage or duration of treatment.	⊕⊕⊕○	Weak recommendation
22	The GDG recommends that GnRH antagonists are prescribed as second line (for example if hormonal contraceptives or progestogens have been ineffective) due to their side-effect profile.		GPP

Aromatase inhibitors

23	In women with endometriosis-associated pain refractory to other medical or surgical treatment, it is recommended to prescribe aromatase inhibitors, as they reduce endometriosis-associated pain. Aromatase inhibitors may be prescribed in combination with oral contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

Surgical treatment

24	It is recommended to offer surgery as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
25	When surgery is performed, clinicians may consider excision instead of ablation of endometriosis to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Weak recommendation
	It can be concluded that LUNA is not beneficial as an additional procedure to conventional laparoscopic surgery for endometriosis, as it offers no additional benefit over surgery alone. PSN is beneficial for treatment of endometriosis-associated midline pain as an adjunct to conventional laparoscopic surgery, but it should be stressed that PSN requires a high degree of skill and is associated with an increased risk of adverse effects such as intraoperative bleeding, and postoperative constipation, urinary urgency and painless first stage of labour.		GDG STATEMENT
26	When performing surgery in women with ovarian endometrioma, clinicians should perform cystectomy instead of drainage and coagulation, as cystectomy reduces recurrence of endometrioma and endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
27	When performing surgery in women with ovarian endometrioma, clinicians can consider both cystectomy and CO ₂ laser vaporisation, as both techniques appear to have similar recurrence rates beyond the first year after surgery. Early post-surgical recurrence rates may be lower after cystectomy.	⊕○○○	Weak recommendation
28	When performing surgery for ovarian endometrioma, specific caution should be used to minimise ovarian damage.	⊕○○○	Strong recommendation
29	Clinicians can consider performing surgical removal of deep endometriosis, as it may reduce endometriosis-associated pain and improves quality of life.	⊕⊕○○	Weak recommendation
30	The GDG recommends that women with deep endometriosis are referred to a centre of expertise.		GPP
31	The GDG recommends that patients undergoing surgery particularly for deep endometriosis are informed on potential risks, benefits, and long-term effect on quality of life.		GPP
	Due to the heterogeneity of patient populations, surgical approaches, preferences, and techniques, the GDG decided not to make any conclusions or recommendations on the techniques to be applied for treatment of pain associated with deep endometriosis.		GDG STATEMENT
32	Clinicians can consider hysterectomy (with or without removal of the ovaries) with removal all visible endometriosis lesions, in those women who no longer wish to conceive and failed to respond to more conservative treatments. Women should be informed that hysterectomy will not necessarily cure the symptoms or the disease.	⊕⊕○○	Weak recommendation
33	When a decision is made whether to remove the ovaries, the long-term consequences of early menopause and possible need for hormone replacement therapy should be considered.		GPP
34	The GDG recommends that when hysterectomy is performed, a total hysterectomy is preferred.		GPP
	There are currently no prognostic markers that can be used to select patients that would benefit from surgery. Such markers would need to be assessed prior to surgery and predict a clinically meaningful improvement of pain symptoms.		GDG STATEMENT
Medical therapies as an adjunct to surgery			
35	It is not recommended to prescribe preoperative hormone treatment to improve the immediate outcome of surgery for pain in women with endometriosis.	⊕⊕○○	Strong recommendation
36	Women may be offered postoperative hormone treatment to improve the immediate outcome of surgery for pain in women with endometriosis if not desiring immediate pregnancy.	⊕⊕○○	Weak recommendation

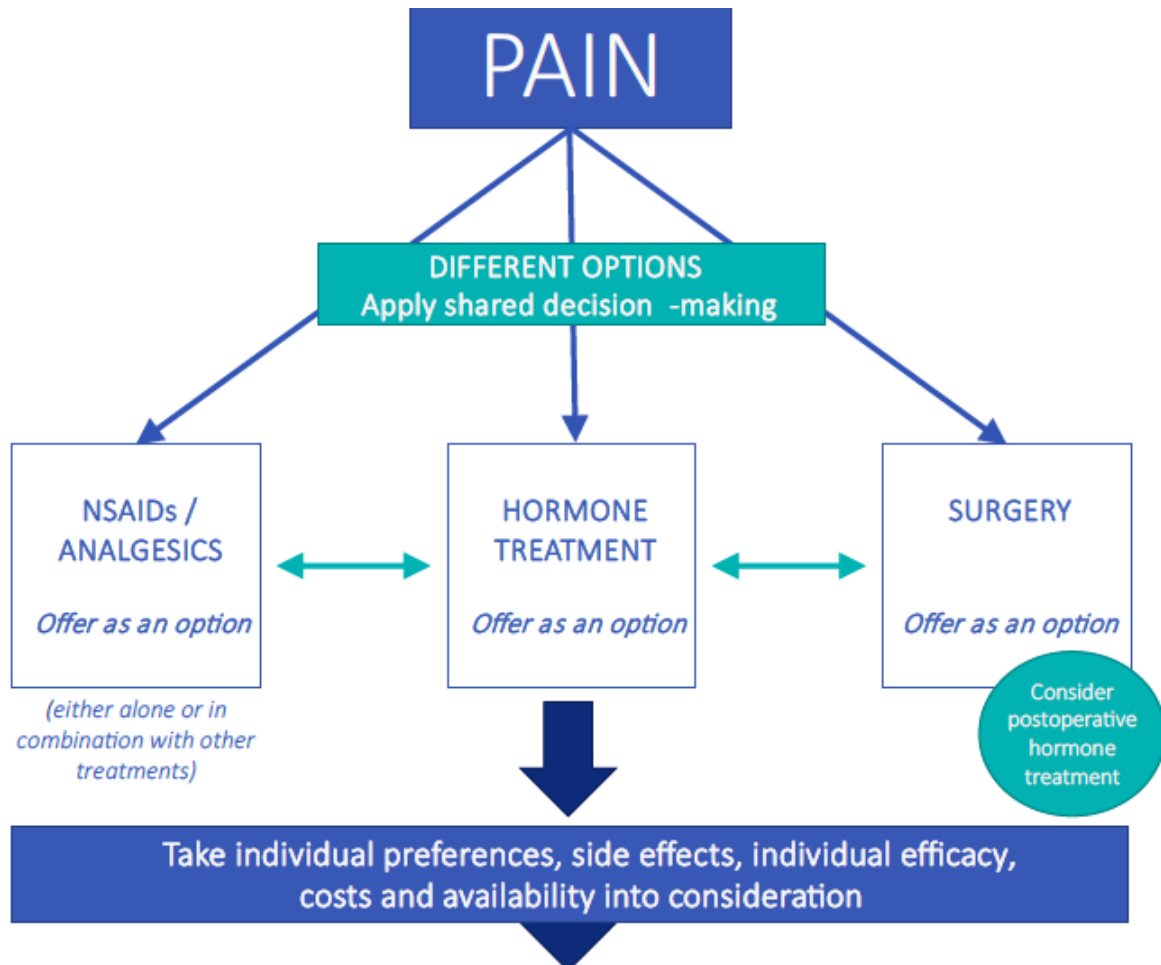
Medical versus surgical treatment for endometriosis

37	The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing between hormone treatments and surgical treatments for endometriosis-associated pain.	GPP
----	--	-----

Non-medical management strategies

38	The GDG recommends that clinicians discuss non-medical strategies to address quality of life and psychological well-being in women managing symptoms of endometriosis. However, no recommendations can be made for any specific non-medical intervention (Chinese medicine, nutrition, electrotherapy, acupuncture, physiotherapy, exercise, and psychological interventions) to reduce pain or improve quality of life measures in women with endometriosis, as the potential benefits and harms are unclear.	GPP
----	--	-----

TREATMENTS FOR ENDOMETRIOSIS



Options hormone treatme	Considerations
Combined hormonal contracept	- Oral, vaginal ring, or transdermal - Continuous use can be considered
Progestogens	- Oral medication (e.g., progesterone-only pill), levonorgestrel-releasing intrauterine system or etonogestrel-releasing subdermal implant - Side effect profiles need to be considered
GnRH agonists	- As second-line treatment, based on sideeffect profile - Consider combined hormone add-back therapy to prevent bone loss and hypoestrogenic symptoms
GnRH antagonists	- As second-line treatment - Evidence is limited regarding dosage or duration of treatment, and the need for add-back therapy - Considerable side effects, including potential impact on bone density
Aromatase inhibitors	- As second/third line treatment - For pain, refractory to other medical or surgical treatment - Must be combined with any of the above in reproductiveage women



NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR PAIN?

*Discuss non -medical strategies to address
quality of life and well -being.*

No recommendation can be made for a specific intervention

Hintergrund

II.1. Analgesics

Most women with suspected or known endometriosis who would like pharmacological analgesia will buy over-the-counter medications or be prescribed simple analgesics, such as paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, the available evidence to support their use is of very low quality and based on one study (Brown, et al., 2017, Kauppila and Ronnberg, 1985). There is also some limited evidence that NSAIDs might inhibit ovulation if taken continuously during the cycle (making conception less likely) (Norman, 2001).

II.2.a. Combined hormonal contraceptives.

The data on the efficacy of the combined oral contraceptive pill (OCP) on endometriosis-related pain have recently been summarised in three systematic reviews.

The review of Grandi et al, summarizing data on several OCPs but also other agents such as progestin only contraceptives, concluded that OCPs result in a statistically significant reduction in endometriosis-related pain, resulting in improvement in quality of life (QoL) (Grandi, et al., 2019).

The review of Jensen et al. included RCTs and other studies and concluded that OCP treatment results in clinically important and statistically significant reductions in endometriosis-related pain. They reported clinically significant reductions in dysmenorrhea according to 100-mm VAS scores in all the reviewed studies using this scale. With regards to noncyclic pelvic pain and dyspareunia, the reviewers also reported clinically significant reductions. OCP treatment further resulted in improvements in QoL in most studies that measured this outcome (Jensen, et al., 2018)

A Cochrane review by Brown et al, based on 5 RCTs comparing combined OCP with placebo (2 RCTs) and other medical treatments (3 RCTs) (Brown, et al., 2018). From the trials comparing OCP with placebo, the review concluded that OCP was associated with improvements in self-reported pain (dysmenorrhea), cyclical non-menstrual pain, dyspareunia and dyschezia. From the trials comparing OCP with another medical treatment, data suitable for meta-analysis were only available from one trial that compared the OCP with **goserelin** (Vercellini, et al., 1993). There was no clear evidence of a difference between groups for dysmenorrhea pain reduction or non-menstrual pain reduction.

II.2.b. Progestogens (including progestogen-only contraceptives) and anti-progestogens.

The Cochrane review of Brown et al. is the most recent Cochrane review reporting on the effectiveness of progestogens (including progestogen-only contraceptives) and anti-progestogens in the treatment of endometriosis-associated pain (Brown, et al., 2012). Interventions included in the review are depot medroxyprogesterone acetate, cytoproterone acetate, medroxyprogesterone acetate, norethindrone/norethisterone acetate, desogestrel (both commonly also prescribed as progestogen-only contraceptives) and dienogest. Gestrinone was the only anti-progestogen (i.e., a substance that prevents cells from making or using progesterone) included. The conclusion from this literature review is that both continuous progestogens and continuous gestrinone are effective therapies for the treatment of painful symptoms associated with endometriosis. There was no overall evidence of a benefit of one oral progestogen over another. However, this conclusion must be treated with caution due to the paucity of data and lack of placebo-controlled studies.

Only 1 more recent review was found evaluating the efficacy of progestogens (**dienogest**) (Andres Mde, et al., 2015). For the efficacy, it referred to the same studies already included in the Cochrane review (Brown, et al., 2012). The majority of the other 'progestogen' studies published over the last few years have focused mainly on dienogest but are limited to small retrospective and prospective studies.

In the review by Andres 2015, two studies were included reporting on the longer-term use of dienogest. In an extension study, following up on the study of Strowitzki et al, patients were assigned to treatment with dienogest 2mg/day for 36 weeks (n=17) or 52 weeks (n=135) (Petraglia, et al., 2012, Strowitzki, et al., 2010). The study reported an improvement in pain for both the group previously treated with dienogest and for the group previously treated with placebo (from 40.73 ± 21.14 to 13.49 ± 14.14 mm versus 27.89 ± 20.24 to 9.72 ± 7.44 mm, respectively). Adverse effects were reported in 27 of 168 women, including breast discomfort (n=7; 4.2%), nausea (n=5; 3.0%) and irritability (n=4; 2.4%).

In another longer-term study, the use of 52 weeks of dienogest (2mg/day) was evaluated (Momoeda, et al., 2009). A reduction in VAS score for pelvic pain was noted after 24 and 52 weeks of treatment (-22.5 ± 32.1 and -28.4 ± 29.9 mm, respectively). All patients experienced some side effects, such as vaginal bleeding (71.9%), headache (18.5 %), constipation (10.4%), nausea (9.6%) and hot flushes (8.9%). The percentage of patients with amenorrhea was 7.4% within 5–8 weeks and 40.5% at 49–52 weeks of treatment.

II.2.c. GnRH agonists

A Cochrane review published in 2010 compared GnRH agonist at different doses, regimens, and routes of administration, with danazol, with intrauterine progestogens, and with placebo/no treatment for relieving endometriosis-associated pain symptoms (Brown, et al., 2010). The results suggest that a GnRH agonist is more effective than placebo but inferior to the levonorgestrel-releasing intrauterine system or oral danazol. No difference in effectiveness exists whether GnRH agonists are administered intramuscularly, subcutaneously or intranasally.

A RCT by Tang and colleagues randomised 50 women with stage III-IV endometriosis to either 3.75mg (full dose) or 1.88mg (half dose) of GnRH agonist (**Leuprorelin**) (Tang, et al., 2017). Surgery combined with the 3.75-mg GnRH agonist or with the 1.88-mg GnRH agonist relieved the degree of dysmenorrhea, although one case of light dysmenorrhea occurred in each group. There was no significant difference between treatments after resumption of menstruation.

The review by Brown et al. found a poor side effect profile for GnRH agonists in all studies (Brown, et al., 2010). Five of the most reported side effects were vaginal dryness, hot flushes, headaches, weight gain and acne. In studies comparing different routes of administration, hot flushes, vaginal dryness, headaches, and decreased libido were reported, but there was no difference between intramuscular, subcutaneous, or intranasal administration.

In the RCT by Tang and colleagues, the bone mineral density (BMD) was decreased in both groups (3.75 mg and 1.88 mg leuprorelin) at 20 weeks after treatment, but the degree of loss of BMD was significantly higher in the full dose group (5.6% vs 1.2%) (Tang, et al., 2017).

II.3.a. Surgery versus diagnostic laparoscopy/medical treatment

The efficacy of laparoscopic treatment of endometriosis has been compared against diagnostic laparoscopy or medical treatment. A recent Cochrane review analysed only 2 of the published RCTs (Abbott, et al., 2004, Jarrell, et al., 2005) that compared surgical treatment of endometriosis with diagnostic laparoscopy only (Bafort, et al., 2020a). The reviewers concluded that they were uncertain of the effect of laparoscopic surgery on overall pain score and quality of life due to low or very low quality of these studies. In the included trials the method of treatment was either excision, coagulation, or CO2 laser vaporisation of endometriotic lesions. Another study included and analysed in the previous version of the Cochrane review by Sutton et al. (n=63), included laparoscopic uterosacral nerve ablation (LUNA) in addition to CO2 laser vaporisation of endometriotic lesions and adhesiolysis in the treatment arm (Sutton, et al., 1994). They found that laparoscopic surgery was better than diagnostic laparoscopy in reducing overall pain at 6 months. Abbott et al. randomised 39 women with endometriosis to immediate excision or diagnostic laparoscopy (or delayed excision) groups and found that a significantly greater number of women in the immediate excision reported overall pain improvement at 6 months (Abbott, et al., 2004). Jarrell et al. (n=16, excision vs diagnostic laparoscopy) showed again that surgery was more effective than diagnostic laparoscopy in reducing overall pain at 6 months (mean difference [MD] 0.90; 95%CI 0.31 to 1.49) and 12 months (MD 1.65; 95%CI 1.11 to 2.19) (Jarrell, et al., 2005). It is worth noting that there were relatively few patients with stage III/IV endometriosis in these trials. The studies included in this review reported no major complications. When different types of pain were considered, including pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and dyschezia, there was insufficient evidence to determine which pain type responded best to laparoscopic surgery (Bafort, et al., 2020a).

II.3.b. Ablation versus excision of endometriosis

A systematic review and meta-analysis (Pundir, et al., 2017) identified three RCTs (Barton-Smith, 2010, Healey, et al., 2010, Wright, et al., 2005) comparing excision with **ablation** of endometriosis. The study by Wright et al. was not included in the meta-analysis because of incomplete data but showed that excision and ablation equally improved pelvic pain associated with mild endometriosis (Wright, et al., 2005). Meta-analysis of the other two RCTs showed that laparoscopic excision was significantly superior to ablation in reducing symptoms of EHP-30 core pain score, dyschezia, and chronic pelvic pain (Pundir, et al., 2017). There was also a trend in reduction of dysmenorrhea and dyspareunia scores after excision compared to ablation, but this did not reach statistical significance. One of these three RCTs later published their 5 year follow up data and it showed that excision was better than ablation in treating deep dyspareunia (Healey, et al., 2014).

Another systematic review and meta-analysis was published recently, aiming to update the literature on the surgical management of minimal to mild endometriosis (Burks, et al., 2021). The study identified four RCTs (Healey, et al., 2010, Radosa, et al., 2010, Riley, et al., 2019, Wright, et al., 2005), out of which three were compared and analysed for meta-analysis (Healey, et al., 2010, Riley, et al., 2019, Wright, et al., 2005). The review examined mean reduction of visual analogue scale (VAS) score from baseline to 12 months postoperative, or mean VAS score at 12 months postoperative for dysmenorrhea, dyschezia, dyspareunia and concluded that there are no significant differences between excision and ablation groups with regards to improving pain measured with the above parameters.

II.3.h. Hysterectomy for endometriosis-associated pain

There are no RCTs on **hysterectomy** (with or without oophorectomy) for the treatment of endometriosis-associated pain; most published articles are retrospective case series, and there are only a few prospective studies. A non-systematic review by Martin concluded that hysterectomy for chronic non-specified pelvic pain associated with endometriosis was a successful approach in many women (Martin, 2006). It also stated that some women did not obtain any relief of pain after hysterectomy and suggested focused prospective research to determine specific response patterns. This article listed several difficulties in evaluating hysterectomy for endometriosis-associated pain, including lack of differentiation between cyclical and non-cyclical pain, difficulty in establishing whether endometriosis is the cause of pain or a co-incidental finding in a woman with chronic pelvic pain, and high variability in the rates of success among the studies.

The conclusions of this review were supported by two further publications. Shakiba et al. found that women who underwent hysterectomy with or without removal of the ovaries were significantly less likely to require further surgery, compared to those who underwent conservative surgery (Shakiba, et al., 2008). A population-based study from Sweden also showed that hysterectomy with preservation or removal of ovaries resulted in a significant and long-lasting reduction in the pain symptoms (Sandström, et al., 2020).

Other important aspects to consider are effective removal of endometriotic lesions and removal of ovaries. Many clinicians believe that surgical castration would lead to regression of remaining endometriotic lesions. Furthermore, hysterectomy with ovarian conservation was reported to have a 6-fold risk for development of recurrent pain and an 8.1-times greater risk of reoperation (Martin, 2006, Namnoum, et al., 1995). This would need to be weighed against the need for hormone replacement and potential long-term impact of oophorectomy.

II.5. Medical versus surgical treatment for endometriosis

The question on whether surgical therapies are more effective than medical therapies for endometriosis-associated pain is an important clinical question. However, it has not been fully addressed in research.

Our literature search retrieved two cohort study from the same research team. In the first parallel cohort study, 154 patients were followed up for 12 months after choosing hormone treatment (progestin) or surgery for deep dyspareunia and rectovaginal endometriotic lesions. The study showed that both treatment options were effective (Vercellini, et al., 2012). The cohort study included 87 women with a diagnosis of DE and indication for surgical excision of intestinal endometriosis. Of the women, 50 opted for medical treatment (OCP [n=12] or progestin [n=38]) while 37 had surgery. Six women in the medical therapy group requested surgery because of drug inefficacy (n=3) or intolerance (n=3). Seven major complications were observed in the surgery group (19%). At 12-month follow-up, 39 (78%) women in the medical therapy group were satisfied with their treatment, compared with 28 (76%) in the surgery group (adjusted OR 1.37; 95%CI 0.45 to 4.15; intention-to-treat analysis). Corresponding figures at final follow-up assessment were 72% in the former group and 65% in the latter one (adjusted OR 1.74; 95%CI 0.62 to 4.85) (Vercellini, et al., 2018). Based on the high satisfaction in both groups, the authors advocated for a shared-decision approach.

For endometrioma, there are no randomised studies that compare surgery to treatment with medication, but a protocol for an RCT to answer this question was recently published. The results of the trial will provide evidence for future recommendations on whether surgical or medical therapies are more effective for endometrioma-associated pain (van Barneveld, et al., 2020).

Referenzen aus Leitlinien

1. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82: 878-884.
2. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292: 523-529.
3. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JMN. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020a.
4. Barton-Smith P. An investigation of the surgical treatment of endometriosis [doctoral thesis] Guildford, UK: University of Surrey; 2010; Available at: <http://ethos.bl.uk>. Accessed May 8, 2017.
5. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: Cd008475.
6. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
7. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1: Cd004753.
8. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5: Cd001019.

9. Burks C, Lee M, DeSarno M, Findley J, Flyckt R. Excision versus Ablation for Management of Minimal to Mild Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2021;28: 587-597.
10. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, Facchinetti F. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019;24: 61-70.
11. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94: 2536-2540.
12. Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21: 999-1004.
13. Jarrell J, Mohindra R, Ross S, Taenzer P, Brant R. Laparoscopy and reported pain among patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27: 477-485.
14. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2018;110: 137-152.e131.
15. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985;65: 379-383.
16. Martin DC. Hysterectomy for treatment of pain associated with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13: 566-572.
17. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35: 1069-1076.
18. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64: 898-902.
19. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001;358: 1287-1288.
20. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285: 167-173.
21. Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24: 747-756.
22. Radosa MP, Bernardi TS, Georgiev I, Diebolder H, Camara O, Runnebaum IB. Coagulation versus excision of primary superficial endometriosis: a 2-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150: 195-198.
23. Riley KA, Benton AS, Deimling TA, Kunselman AR, Harkins GJ. Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26: 71-77.
24. Sandström A, Bixo M, Johansson M, Bäckström T, Turkmen S. Effect of hysterectomy on pain in women with endometriosis: a population-based registry study. *Bjog* 2020;127: 1628-1635.
25. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008;111: 1285-1292.
26. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151: 193-198.
27. Tang H, Wu R, Li X, Zhou Y, Liu Z, Wang C, Chen Y, Zhang F. Curative effect of 1.88-mg and 3.75-mg gonadotrophin-releasing hormone agonist on stage III-IV endometriosis: Randomized controlled study. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43: 1550-1554.
28. van Barneveld E, Veth VB, Sampat JM, Schreurs AMF, van Wely M, Bosmans JE, de Bie B, Jansen FW, Klinkert ER, Nap AW et al. SOMA-trial: surgery or medication for women with an endometrioma? Study protocol for a randomised controlled trial and cohort study. *Hum Reprod Open* 2020;2020: hoz046.
29. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60: 75-79.
30. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012;27: 3450-3459.
31. Vercellini P, Frattaruolo MP, Rosati R, Dridi D, Roberto A, Mosconi P, De Giorgi O, Cribiu FM, Somigliana E. Medical treatment or surgery for colorectal endometriosis? Results of a shared decision-making approach. *Hum Reprod* 2018;33: 202-211.

32. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. Fertil Steril 2005;83: 1830-1836.

Deutsche Schmerzgesellschaft, 2020 [1,2].

Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen; S3-Leitlinie (LONTS), Langfassung, 2. Aktualisierung

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie nimmt zu Indikationen und Kontraindikationen sowie zur Durchführung einer ≥ 4 -wöchigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika Stellung. Bezüglich des Stellenwertes von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen sowie nicht - medikamentösen Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen verweist die Leitlinie auf deutsche S3 - Leitlinien zu den jeweiligen Krankheitsbildern und - falls solche nicht vorliegen - auf internationale Leitlinien, welche dem deutschen S3-Niveau entsprechen.

MethodikGrundlage der Leitlinie

Update: planmäßige Aktualisierung der Leitlinie; 2. Aktualisierung

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu. (LL ist bis zur nächsten Überarbeitung, spätestens bis April 2025 gültig)

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche nach LL in PubMed am 04.01.2019
- Literatursuche nach neuen RCTs in CENTRAL, PubMed und PsycINFO von Oktober 2013 bis Juni 2019

LoE

- Oxford 2009 Klassifikation

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
1a	Systematische Übersicht (SR) von randomisierten klinischen Studien (RCTs)	SR von diagnostischen Klasse 1-Studien; Clinical Decision Rule (CDR)* von Klasse 1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR von Inzeptionskohortenstudien; CDR*, validiert in verschiedenen Populationen
1b	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit guten* Referenzstandards; oder CDR* getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit > 80% Follow-up; CDR* validiert in einer Population
1c	Alles-oder-Nichts*	Absolute SpPins und SnNouts*	Alles-oder-nichts Fallserien
2a	SR von Kohortenstudien	SR von diagnostischen Klasse 2- Studien	SR von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCT mäßiger Qualität	explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards; CDR* nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen* oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebogruppe in einem RCT; CDR* nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen*
2c	„Outcomes“-Research-Studien, Ökologische Studien		„Outcomes“-Research-Studien

3a	SR* von Fall-Kontrollstudien	SR* von Klasse 3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht-konsequente Studie; oder ohne konsistent angewandte Referenzstandards	
4	Fallserien (oder Kohorten-/Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität*)	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität*
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen
An die Evidenzklasse kann ein Minuszeichen (-) angehängt werden, um zu zeigen, dass keine schlüssige Antwort gegeben werden kann wegen: entweder einer einzelnen Arbeit mit weitem Konfidenzintervall oder eines SR mit beunruhigender Heterogenität. Derartige Evidenz ist als „unschlüssig“ zu werten und kann somit nur zu einem Evidenzgrad D führen.			

GoR

- Cochrane Risk of Bias Table und nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Syntax	Bedeutung	Symbol
A	Starke positive Empfehlung	„Soll“	Nach Ansicht * der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung nicht zu empfehlen.	↑↑
B	Positive Empfehlung	„Sollte“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten nicht zu empfehlen.	↑

0	Offen	„Kann erwogen werden „	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme bei einigen Patienten zu empfehlen (empfehlenswert).	↔
B	Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten nicht zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten zu empfehlen.	↓
A	Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten nicht zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung zu empfehlen.**	↓↓

Mögliche Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika

[...]

Konsensbasierte Empfehlung: Bei allen anderen nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen (siehe unten) kann eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika auf Grund unzureichender Datenlage nur als individueller Therapieversuch erwogen werden. Offene Empfehlung

Mögliche Indikationen für eine kurz-, mittel-, und langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind:

[...]

23. Chronischer Unterbauchschmerz der Frau bei ausgeprägten Verwachsungen (ICD 10 N73.6) und / oder multilokulärer Endometriose (ICD-10 N80.x) Neu 2019: Konsens (79%; 76%)

Kommentar: Die oben genannten Indikationen sind weder durch kontrollierte Studien belegt noch gibt es eindeutige Hinweise für einen Schaden oder negative Effekte, bzw. negative Aussagen aus anderen Leitlinien. Für einen individuellen Therapieversuch gelten die in Abschnitt III geschilderten Aussagen zur Praxis der Opioidtherapie in besonderer Weise.

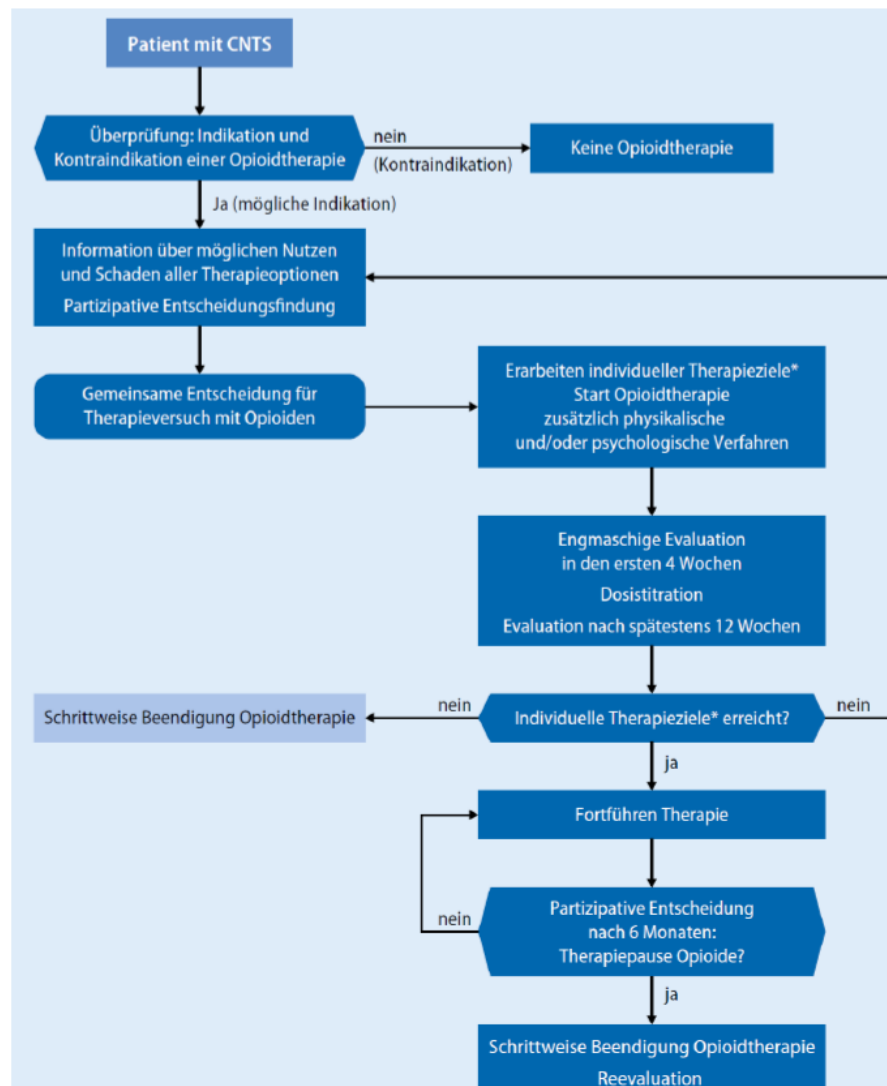
Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika

1. Neu 2019: Stellenwert von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen
Konsensbasierte Empfehlung:

Vor Einleitung einer Therapie mit Opioiden sollen die nicht-medikamentösen Therapieoptionen optimiert und medikamentöse Alternativen erwogen werden. Starke Empfehlung. (100%; 100%).

Kommentar: In keiner deutschen Leitlinie zu einzelnen nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen sind Opioide die Therapie der 1. Wahl.

Abbildung 1: Algorithmus der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS)



* z. B. 30% Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag bei von Patient und Arzt tolerablen Nebenwirkungen; eine weitere mögliche Indikation für eine Beendigung einer Opioidtherapie ist eine missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Opiode

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 24.07.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Endometriosis] explode all trees
2	(endometrios* OR endometrioma*):ti,ab,kw
3	MeSH descriptor: [Adenomyosis] explode all trees
4	(adenomyos*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 24.07.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	endometriosis[mh]
2	endometrios*[tiab] OR endometrioma*[tiab]
3	adenomyosis[mh]
4	adenomyos*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR

#	Suchfrage
	ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 24.07.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	endometriosis[mh]
2	endometrios*[tiab] OR endometrioma*[tiab]
3	adenomyosis[mh]
4	adenomyos*[tiab]
5	pelvic pain[mh]
6	pelvic pain[tiab] OR dysmenorrhea*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.07.2024

- 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. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS); S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernr. 145-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003l_S3_LONTS_2020-10.pdf.
2. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS); S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernr. 145-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003m_S3_LONTS_2020-10.pdf.
3. **European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).** Endometriosis guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology [online]. Strombeek-Bever (BEL): ESHRE; 2022. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022_1.pdf

-
- [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 Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-183

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Arbeitsgemeinschaft Endometriose (AGEM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFPG) Deutsche Schmerzgesellschaft
Datum der Erstellung	11. September 2024

Indikation
zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die Behandlung von symptomatischer Endometriose bei Frauen im gebärfähigen Alter variiert je nach Ausmaß der Erkrankung, Symptomen, individuellem Wunsch nach Kinderwunsch und vorausgegangenen medikamentösen oder operativen Maßnahmen. Der Behandlungsstandard basiert auf aktuellen Leitlinien, insbesondere der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [1], die aktuell in Überarbeitung ist. Diese Empfehlungen beziehen sich sowohl auf medikamentöse als auch auf operative Maßnahmen und berücksichtigen aktuelle Forschungsergebnisse und evidenzbasierte Medizin. Behandlungsstandard der symptomatischen Endometriose nach vorausgegangener medikamentöser oder operativer Behandlung der Endometriose sind: Hormonelle Therapie: Endometriose hormonabhängig ist, kommen verschiedene hormonelle Behandlungen infrage, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen und Symptome zu lindern: - In der Erstlinientherapie werden ein geeignetes Gestagen (wie Dienogest) eingesetzt [2], besonders bei Frauen ohne akuten Kinderwunsch oder ein GnRH-Antagonist mit oraler Bioverfügbarkeit ggf. mit Add-Back (z. B. Relugolix+NETA+EE), wenn eine Operation mit Diagnose einer Endometriose vorausgegangen ist [3]. Die Gestagenmonotherapie kann primär, auch ohne vorherige Operation, indiziert werden. - In der Zweitlinientherapie können bei Frauen ohne akuten Kinderwunsch - ein GnRH-Antagonist mit oraler Bioverfügbarkeit ggf. mit Add-Back [3], - kombinierte orale Kontrazeptiva [4],

3. andere Gestagene inklusiver lokaler Anwendung, zum Beispiel Hormonspiralen im Off-Label Use [5], und
4. GnRH-Agonisten ggf. mit Add-back: Sie induzieren eine vorübergehende künstliche Menopause [6], eingesetzt werden.

2. Schmerztherapie:

- **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):** Zur Schmerzlinderung werden NSAR, wie Ibuprofen oder Naproxen, als erste Maßnahme eingesetzt [7].
- Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen sollte eine **symptomorientierte Schmerztherapie** bei anhaltender, schmerzbedingter Beeinträchtigung unter hormoneller und/ oder operativer Therapie, Unverträglichkeit und/ oder Kontraindikation einer Hormontherapie und bei Kontraindikation für eine Operation angeboten werden.
- Liegt bei einer Patientin mit Endometriose eine chronische Schmerzstörung vor, sollte die Schmerzbehandlung im Rahmen **interdisziplinär multimodaler Schmerztherapie** angeboten werden [8].

3. Operative Therapie:

Minimal-invasive Operation: Eine der Hauptsäulen der operativen Behandlung. Ziel ist die Entfernung endometrialer Herde, Zysten (Endometriome) und Verwachsungen. Dies wird insbesondere dann empfohlen, wenn medikamentöse Therapien nicht wirksam sind oder ein akuter Kinderwunsch besteht.

In Fällen mit funktionellen Einschränkungen (z. B. Harnstau oder Stuhlgangsproblematiken), insbesondere bei tief infiltrierender Endometriose, kann eine radikalere Entfernung der Endometriose an Organen erforderlich sein. Dies betrifft oft die Ovarien, den Darm oder die Blase.

4. Psychosomatische Therapie:

Endometriose kann mit psychischen Störungen wie z.B. Angst- und depressiven Störungen assoziiert sein. Die primäre Untersuchung auf Angst und Depression sollte bei Patientinnen mit Endometriose im Rahmen der gynäkologischen psychosomatischen Grundversorgung durchgeführt werden.

5. Komplementäre Therapien

Die komplementären Therapieverfahren bei Endometriose können unterstützend wirken. Dies können Ernährungstherapie, Akupunktur, Phytotherapie, Yoga und Meditation, Physiotherapie und Wärmetherapie sein.

Die wissenschaftliche Datenlage ist jedoch oft schwach, und viele der Alternativtherapien basieren auf kleinen Studien oder anekdotischen Berichten. Während einige Ansätze, wie Physiotherapie und bestimmte Ernährungsumstellungen, vielversprechende Ergebnisse zeigen, sind weitere groß angelegte und qualitativ hochwertige Studien notwendig, um deren Wirksamkeit und Sicherheit eindeutig zu belegen.

Evidenzbasierte Behandlungsansätze

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass:

- eine **medikamentöse Therapie**, insbesondere Gestagene wie Dienogest, die Schmerzen lindert und das Fortschreiten der Endometriose verlangsamt [9,10]. Eine Schmerzreduktion wurde auch unter der Therapie mit Relugolix-CT beobachtet [3].

- eine **operative Therapie** erfolgreich Schmerzen lindert und die Lebensqualität verbessert, allerdings oft nicht dauerhaft. Viele Patientinnen benötigen in den Jahren nach der Operation erneut eine Behandlung [11].

Versorgungspraxis in Deutschland

Die Versorgung von Endometriosepatientinnen in Deutschland ist relativ gut strukturiert, besonders durch **zertifizierte Einrichtungen**, die nach der aktuellen S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose arbeiten. In Deutschland gibt es jeweils mehr als 50 zertifizierte Endometriosezentren und Endometrioseeinheiten und über 20 zertifizierte Endometriosesprechstunden (-praxen), die multidisziplinäre Behandlungsansätze bieten und Patientinnen eine umfassende Versorgung ermöglichen. Die Therapie erfolgt häufig in Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Schmerztherapeuten und Fertilitätszentren.

Dennoch gibt es auch in Deutschland einige Herausforderungen in der Versorgung:

- Ein großer Anteil der Patientinnen wird in **nicht zertifizierten Strukturen** behandelt [12].
- Die **Diagnosezeit** ist lang. Viele Frauen erhalten erst Jahre nach Auftreten der ersten Symptome eine Diagnose [13].
- Ein Teil der Patientinnen berichtet von **unzureichender Schmerztherapie** oder unzureichenden Informationen über die Krankheit und Behandlungsoptionen [14].
- **Langzeittherapie:** Trotz umfangreicher Forschung fehlt es noch an optimalen Lösungen für Frauen, bei denen nach mehreren Behandlungsansätzen die Symptome weiterhin bestehen [15].

Fazit

Die Behandlung der symptomatischen Endometriose in Deutschland richtet sich nach evidenzbasierten Leitlinien, die eine medikamentöse (hormonelle Therapie und Schmerztherapie) empfehlen und in bestimmten Indikationen (z. B. funktionelle Einschränkungen oder Kinderwunsch) eine operative Therapie.

Die Versorgungslandschaft mit spezialisierten Zentren ist gut, doch gibt es weiterhin Verbesserungspotenzial in der Diagnosestellung und Langzeitversorgung.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Bei der Behandlung von symptomatischer Endometriose bei Frauen im gebärfähigen Alter gibt es klare Kriterien, die regelhaft bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Diese Kriterien orientieren sich an den individuellen Umständen der Patientin und beeinflussen die Wahl zwischen medikamentösen, operativen oder kombinierten Behandlungsansätzen. Die Leitlinien der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)** und der **Europäischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ESHRE)** bieten hierbei Orientierung.

Wichtige Kriterien für die Behandlungsentscheidung:

- **Alter der Patientin und Kinderwunsch:**

Frauen mit bestehendem Kinderwunsch: Hier wird primär eine fertilitätserhaltende Therapie angestrebt, um die Chancen auf eine natürliche Empfängnis zu maximieren. Eine operative Behandlung, insbesondere eine laparoskopische Entfernung von Endometrioseherden, ist häufig die bevorzugte Methode, da sie nachweislich die Fruchtbarkeit verbessern kann. Hormonsuppressive

Behandlungen, die die Ovulation unterdrücken, werden bei bestehendem Kinderwunsch eher vermieden. Beim Ausbleiben einer spontanen Schwangerschaft ist die Anwendung von Reproduktionsmedizinischen Maßnahmen möglich.

Frauen ohne aktuellen Kinderwunsch: Bei Frauen, die momentan keinen Kinderwunsch haben, werden häufiger medikamentöse Therapien wie hormonelle Kontrazeptiva, Gestagene oder GnRH-Analoga eingesetzt. Diese Behandlungen zielen darauf ab, die Symptome zu kontrollieren und das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Das Ziel einer hormonellen Therapie ist ein Ausbleiben der Menstruationsblutung.

- **Schweregrad und Ausdehnung der Endometriose:**

Milde bis moderate Endometriose: In diesen Fällen wird häufig eine medikamentöse Therapie bevorzugt, insbesondere bei Frauen ohne akuten Kinderwunsch. Dies umfasst Gestagene (z.B. Dienogest) oder GnRH-Analoga, wie GnRH-Antagonisten und GnRH-Agonisten. Bei Frauen mit starken Schmerzen kann eine laparoskopische Entfernung der Endometrioseherde bei fehlender Besserung unter medikamentöser Therapie in Betracht gezogen werden.

Tief infiltrierende Endometriose: Bei tief infiltrierenden Formen (z.B. Endometriose des Darms, der Blase oder tiefes Becken) kann eine operative Behandlung indiziert sein, insbesondere wenn funktionelle Probleme und Organdestruktionen (z. B. Harnstau oder Stuhlgangsanomalien) auftreten. Bei tief infiltrierender Endometriose kann eine interdisziplinäre operative Intervention erforderlich sein, die auch andere Fachdisziplinen wie Urologie oder Chirurgie einbezieht. Bei der symptomatischen Patientin mit tief infiltrierender Endometriose sollte eine komplette Resektion angestrebt werden, wenn die erwarteten Vorteile der Schmerzreduktion und/oder der Beseitigung von Organdestruktionen die Nachteile einer möglichen operationsbedingten Organbeeinträchtigung (z.B. Sexualität, Blasen-, Darmfunktion, Sensibilitäts- und Motorikstörungen) überwiegen.

- **Symptomatik und Lebensqualität:**

Schmerzsymptomatik: Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen sollte eine symptomorientierte Schmerztherapie in Kombination mit einer hormonellen Langzeittherapie, wie einer Gestagenmonotherapie, GnRH-Analoga und kombinierte orale Kontrazeptiva erfolgen. Das Ziel der hormonellen Therapie ist das Ausbleiben einer vaginalen Blutung. Hier sind bei Bedarf Kombinationen der Hormontherapie im Off-Label Use notwendig. Liegt bei einer Patientin mit Endometriose eine chronische Schmerzstörung vor, sollte die Schmerzbehandlung im Rahmen interdisziplinär multimodaler Schmerztherapie angeboten werden.

Beeinträchtigung der Lebensqualität: Bei einer stark beeinträchtigten Lebensqualität durch Schmerzen oder andere Symptome ist diese im Rahmen einer interdisziplinären und multimodalen Therapie unter Einbeziehung anderer Berufsgruppen und Strukturen (z.B. Psychosomatik, Schmerztherapie, Sozialdienst, Rehabilitative Maßnahmen) zu verbessern [8].

- **Vorangegangene Behandlungen:**

Erfolgreiche medikamentöse Vorbehandlung: Wenn eine vorherige medikamentöse Therapie (z.B. Gestagene) erfolgreich war, kann eine Fortsetzung oder Anpassung dieser Therapie sinnvoll sein [10]. Das Ziel einer hormonellen Therapie ist ein Ausbleiben einer vaginalen Blutung. Dies erfordert manchmal eine Kombination oder Anpassung der Hormontherapien.

Rezidiv nach operativer Behandlung: Frauen, die bereits operiert wurden und bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist, sollten zunächst eine medikamentöse Behandlung vor einer erneuten operativen Maßnahme erhalten, außer es liegen zwingende Gründe für eine Operation (z. B. Organdestruktion) vor.

- **Nebenwirkungen und Kontraindikationen:**

Die Wahl der Therapie wird auch von den möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen der medikamentösen Therapie beeinflusst. GnRH-Analoga können beispielsweise zu menopausalen

Symptomen wie Hitzewallungen und Knochenschwund führen, weshalb sie oft nur für einen begrenzten Zeitraum oder in Kombination mit "Add-back"-Therapien (z.B. niedrig dosierte Hormone) eingesetzt werden. Gestagene haben oft weniger schwerwiegende Nebenwirkungen und sind daher häufiger die erste Wahl bei Langzeitbehandlungen.

Fazit

Die Therapieentscheidungen bei Endometriose orientieren sich an einer Vielzahl individueller Faktoren wie Alter, Kinderwunsch, Schwere der Erkrankung, Symptomen und bisherigen Behandlungen. Eine personalisierte, evidenzbasierte Behandlungsstrategie ist der Schlüssel zur effektiven Kontrolle der Erkrankung.

Referenzliste:

- [1] Burghaus S, Schäfer SD, Beckmann MW, et al. Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/045, August 2020). Geburtshilfe Frauenheilkd 2021; 81: 422–446. doi:10.1055/a-1380-3693
- [2] Muzii L, Di Tucci C, Galati G, et al. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. Reprod Sci 2023; 30: 3135–3143. doi:10.1007/s43032-023-01266-0
- [3] Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet 2022; 399: 2267–2279. doi:10.1016/S0140-6736(22)00622-5
- [4] Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. Fertil Steril 2018; 110: 137-152.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.03.012
- [5] Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, et al. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception 2009; 79: 189–193. doi:10.1016/j.contraception.2008.11.004
- [6] Schweppe KW. [Guidelines for the use of GnRH-analogues in the treatment of endometriosis]. Zentralbl Gynakol 2005; 127: 308–313. doi:10.1055/s-2005-836865
- [7] Brown J, Crawford TJ, Allen C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD004753. doi:10.1002/14651858.CD004753.pub4
- [8] Arnold B, Böger A, Brinkschmidt T, et al. [Implementation of interdisciplinary multimodal pain therapy according to OPS 8-918 : Recommendations of the ad hoc commission for interdisciplinary multimodal pain therapy of the German Pain Association]. Schmerz 2018; 32: 5–14. doi:10.1007/s00482-018-0266-x
- [9] Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, et al. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. Gynecol Endocrinol 2017; 33: 712–715. doi:10.1080/09513590.2017.1314458

- [10] Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 1069–1076. doi:10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x
- [11] Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Hennetier C, et al. Long-term risk of repeated surgeries in women managed for endometriosis: a 1,092 patient-series. *Fertil Steril* 2023; 120: 870–879. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.05.156
- [12] Zeppernick F, Zeppernick M, Janschek E, et al. QS ENDO Real - A Study by the German Endometriosis Research Foundation (SEF) on the Reality of Care for Patients with Endometriosis in Germany, Austria and Switzerland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80: 179–189. doi:10.1055/a-1068-9260
- [13] Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012; 27: 3412–3416. doi:10.1093/humrep/des316
- [14] Dancet EAF, Apers S, Kremer JAM, et al. The patient-centeredness of endometriosis care and targets for improvement: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 78: 69–80. doi:10.1159/000358392
- [15] Chaichian S, Kabir A, Mehdizadehkashi A, et al. Comparing the Efficacy of Surgery and Medical Therapy for Pain Management in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician* 2017; 20: 185–195