

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Linzagolix (Yselty<sup>®</sup>)*

Theramex Ireland Limited

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und für die Indikation relevante Funktionen im weiblichen Sexualzyklus .....	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Linzagolix .....	9
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Langzeittherapie mit Linzagolix .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABT	Add-back-Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
E2	Estradiol
ER	Östrogenrezeptor ( <i>Estrogen receptor</i> )
ER $\alpha$	Östrogenrezeptor alpha ( <i>Estrogen receptor alpha</i> )
ER $\beta$	Östrogenrezeptor beta ( <i>Estrogen receptor beta</i> )
e. V.	eingetragener Verein
FSH	Follikelstimulierendes Hormon (Follitropin)
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon ( <i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i> )
i. d. R.	in der Regel
inkl.	inklusive
LH	Luteinisierendes Hormon (Lutropin)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure ( <i>messenger ribonucleic acid</i> )
NETA	Norethisteronacetat
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
pg	Pikogramm
PZN	Pharmazentralnummer
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Linzagolix
<b>Handelsname:</b>	Yselty®
<b>ATC-Code:</b>	H01CC04
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18105892	EU/1/21/1606/001	100 mg	28 Filmtabletten
18105917	EU/1/21/1606/003	100 mg	84 Filmtabletten
18105900	EU/1/21/1606/002	200 mg	28 Filmtabletten
18105923	EU/1/21/1606/004	200 mg	84 Filmtabletten

Abkürzungen: mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer.

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer Rezeptorantagonist des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (*Gonadotropin-Releasing-Hormone, GnRH*) und wird zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, eingesetzt (1).

Die Endometriose ist eine hormonabhängige, chronisch-entzündliche und systemische, heterogene Erkrankung, die vornehmlich Frauen im reproduktionsfähigen Alter betrifft (2). Die Endometrioseherde wachsen und bluten zyklisch, wodurch es zu systemischen Verklebungen, Verwachsungen und Entzündungen kommt. Pathognomonisch für die komplexe Erkrankung sind zyklische und azyklische Schmerzen, schwere Dysmenorrhoe, Dyschezie, Dysurie, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) sowie Infertilität (3).

Als ein zentraler Faktor für das Entstehen, die Stimulation und das Wachstum von Endometrioseherden gilt das Hormon Östrogen, dessen Freisetzung über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse maßgeblich mittels GnRH reguliert wird (4, 5). Hier greift Linzagolix als GnRH-Rezeptorantagonist direkt und kausal in die Ätiologie der Erkrankung ein: Durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren wird die Rezeptoraktivierung durch körpereigenes (endogenes) GnRH verhindert, der Östrogenspiegel dosisabhängig gesenkt und somit die hormonelle Stimulation der Endometrioseherde gehemmt. In Folge werden bedeutsame Symptome reduziert oder bis hin zur Symptombefreiheit abgemildert: Die Blutungstage werden reduziert und Schmerzen wie die Dysmenorrhoe aber auch nicht-menstrueller Beckenschmerz werden gelindert. Auch Dyschezie und Dyspareunie wird entgegengewirkt und insgesamt die beeinträchtigte Lebensqualität der Patientinnen wiederhergestellt (vgl. Modul 4.4 zu Studienergebnissen bzgl. des medizinischen Nutzens von Linzagolix).

### Physiologie und hormonelle Regulation des weiblichen Menstruationszyklus

Zum Verständnis der Pathophysiologie der Endometriose und des kausalen Wirkmechanismus von Linzagolix wird zunächst der entsprechende physiologische Hintergrund des Menstruationszyklus erläutert.

Der physiologische weibliche Sexual- bzw. Menstruationszyklus dauert i. d. R. 24 bis 38 Tage und ist durch periodische Veränderungen der Eierstöcke (Ovarien) sowie der Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium) gekennzeichnet. Er wird maßgeblich durch GnRH und weitere Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reguliert (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und für die Indikation relevante Funktionen im weiblichen Sexualzyklus

Hormon	Freisetzungsort	Wirkungsort	Funktion im weiblichen Sexualzyklus
GnRH	Hypothalamus	Adenohypophyse	Regulation des Hormonhaushalts durch Stimulation der FSH- und LH-Ausschüttung
FSH	Adenohypophyse	Ovar	Stimulation der Follikelreifung und deren Östrogensekretion
LH	Adenohypophyse	Ovar	Induktion der Ovulation und Stimulation der Progesteronsekretion des Gelbkörpers
Östrogen	Ovar (Follikel)	Uterus	Proliferation des Endometriums und Erhöhung der Kontraktionsbereitschaft der glatten Muskulatur
Progesteron	Ovar (Gelbkörper)	Hypothalamus Uterus	Hemmung der GnRH-Sekretion Induktion und Erhaltung der Sekretionsphase des Endometriums und Reduktion der Kontraktionsbereitschaft der glatten Muskulatur

Abkürzungen: GnRH: *Gonadotropin-Releasing-Hormone*; FSH: Follikelstimulierendes Hormon (Follitropin); LH: Luteinisierendes Hormon (Lutropin).

Ein neuer Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der Menstruationsblutung, welche in der Regel 4 bis 8 Tage anhält. Während dieser Phase wird die obere Schicht des Endometriums abgestoßen und mit der Blutung ausgestoßen. Parallel induziert das im Hypothalamus gebildete GnRH durch Bindung an die spezifischen GnRH-Rezeptoren in der Adenohypophyse die Sekretion des Follikelstimulierenden Hormons (Follitropin, FSH) und des Luteinisierenden Hormons (Lutropin, LH). FSH stimuliert an den Ovarien die Reifung mehrerer Follikel, welche wiederum insbesondere das Hormon Östrogen produzieren. Unter dem Einfluss von Östrogen wird die Schleimhaut der Gebärmutter wieder aufgebaut. Mit Voranschreiten der Follikelreifung und steigender Östrogenkonzentration wird die Ausschüttung von FSH gehemmt und die von LH gesteigert. Hierdurch wird zwischen Tag 12 bis 15 des Zyklus der Sprung eines reifen Follikels (Eisprung, Ovulation) ausgelöst.



Nach der Ovulation bildet sich unter Einfluss von LH aus den verbliebenen Zellen des gesprungenen Follikels ein Gelbkörper, welcher das Hormon Progesteron produziert. Progesteron hemmt die Ausschüttung von GnRH, sodass während der 14-tägigen Gelbkörperphase keine weiteren Follikel zur Sprungrife heranwachsen können. In der Gebärmutter bewirkt die Kombination aus Östrogen und Progesteron eine gesteigerte Durchblutung und Sekretion des aufgebauten Endometriums in Vorbereitung auf die Einnistung einer befruchteten Eizelle. Bleibt eine Schwangerschaft aus, bildet sich der Gelbkörper zurück und der Progesteronspiegel sinkt. In der Folge wird das aufgebaute Endometrium abgestoßen, die Hemmung der GnRH-Ausschüttung wird aufgehoben und ein neuer Zyklus beginnt.

Ist die ovarielle Reserve an Eizellen aufgebraucht, können keine neuen Follikel reifen. Die Sekretion von Östrogen und Progesteron nimmt ab und der Menstruationszyklus setzt aus: Die nun ausbleibende Menstruationsblutung (Amenorrhoe) über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten markiert das Einsetzen der Menopause (6).

### **Pathophysiologie der Endometriose**

Die Endometriose ist eine hormonabhängige, chronisch-inflammatorische und systemische, heterogene Erkrankung, die vornehmlich Frauen im reproduktionsfähigen Alter betrifft (2, 7). Sie zählt zu den häufigsten gynäkologischen Erkrankungen und ist durch das Vorhandensein von Endometrium-ähnlichem Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle gekennzeichnet (2, 3). Die Läsionen (Endometrioseherde) sind häufig peritoneal lokalisiert oder treten als Endometriosezysten des Ovars (dort auch als „Endometriome“ bezeichnet) auf. Beim Vorliegen einer tief infiltrierenden Endometriose wachsen Endometrioseherde tief in Gewebe oder Organe ein und können sich beispielsweise an Harnblase, Darm, Vagina, dem Uterus (Adenomyosis uteri) sowie weiteren im Bauch- und Beckenraum befindlichen Lokalisationen ansiedeln (2, 3). Die Endometrioseherde wachsen und bluten zyklisch, wodurch es zu systemischen Verklebungen, Verwachsungen und Entzündungen kommt. Pathognomonisch für die komplexe Erkrankung sind zyklische und azyklische Schmerzen, schwere Dysmenorrhoe, Dyschezie, Dysurie, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) sowie Infertilität (3). Die Symptomatik kann jedoch variieren und unterschiedlich verlaufen und damit die Diagnosestellung erschweren.

Bislang sind die zugrundeliegenden Ursachen der Entstehung von Endometriose und die damit in Zusammenhang stehenden Schmerzmechanismen noch nicht vollumfänglich verstanden und erscheinen komplex (vgl. Modul 3.2.1), wobei jedoch ein starker Einfluss hormoneller Prozesse als gesichert gilt. Insbesondere Östrogen hat dabei bedeutenden Einfluss auf das Wachstum und die Aufrechterhaltung der Endometrioseherde, dem Entzündungsgeschehen und der assoziierten Symptomatik, wie auch der Schmerzbelastung durch die Erkrankung (2-4).

Eine hohe Östrogenproduktion ist ein durchgängig beobachtetes endokrines Merkmal der Endometriose. Auch die mRNA- und Proteinkonzentrationen von Östrogenrezeptoren (ER) unterscheiden sich zwischen einem normalen, gesunden Endometrium und ektopen/eutopischen Endometriumläsionen, was in anormalen Verteilungsmustern verschiedener Östrogenrezeptor-Typen in endometriotischen Stromazellen resultiert: Endometriotische

Stromazellen exprimieren höhere Konzentrationen des Östrogenrezeptors ER $\beta$  und deutlich niedrigere Konzentrationen des Östrogenrezeptors ER $\alpha$  im Vergleich zu gesunden, endometrialen Stromazellen (4). Es wird davon ausgegangen, dass das Zusammenspiel der abnormen Östrogen-Rezeptorverteilung des endometriotischen Gewebes und der hohen Östrogenproduktion die Proliferation von Endometriumzellen und die Gewebe-infiltrierende Aktivität der Endometrioseherde fördern, um ektopische Läsionen zu bilden (4).

Eine kausal wirkende medikamentöse Therapie, die zielgerichtet wesentliche hormonelle Treiber in der Pathophysiologie der Endometriose adressiert, stellt daher für betroffene Frauen im gebärfähigen Alter eine besonders vielversprechende, effektive und langfristige Behandlungsmöglichkeit der Endometriose dar.

### Wirkmechanismus von Linzagolix

Linzagolix ist ein neuartiger und oral verfügbarer GnRH-Rezeptorantagonist, der zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, eingesetzt wird (1).

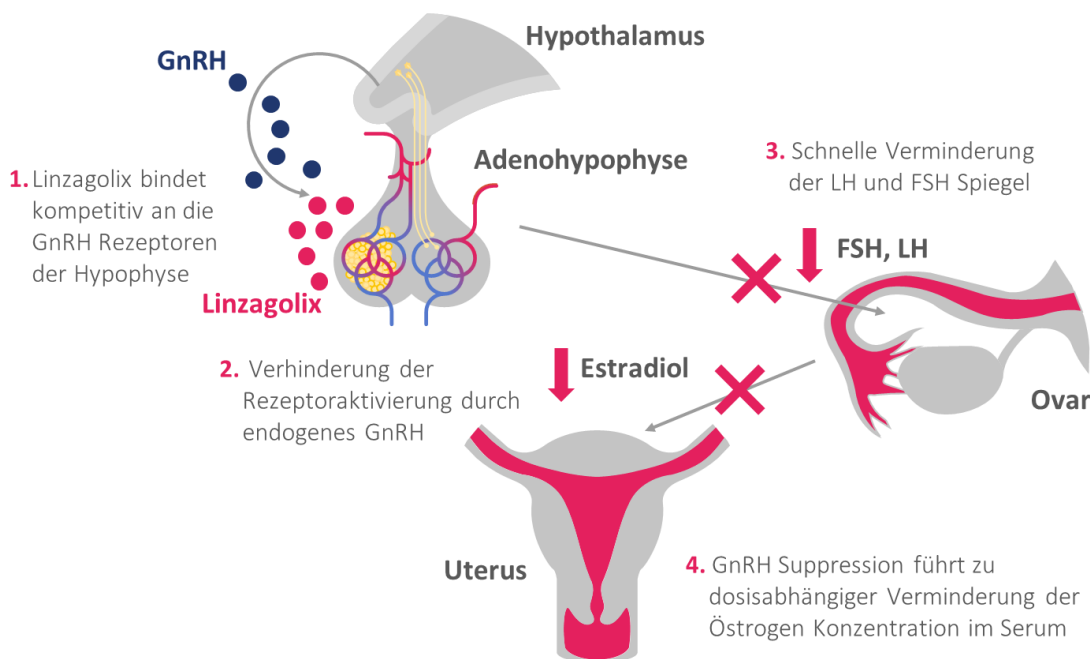


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Linzagolix (adaptiert nach Donnez et al. (8))

Linzagolix greift direkt in die Regulation des für die Proliferation und Progression von Endometrioseherden relevanten Hormons Östrogen ein. Durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren in der Adenohypophyse verhindert Linzagolix die Rezeptoraktivierung durch endogenes GnRH und vermindert so die Ausschüttung von FSH und LH mit in der Folge supprimierender Wirkung auf die Östrogen-Konzentration (Abbildung 2-1). Zudem wird durch

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

einen negativen Rückkopplungsmechanismus auch die Sekretion von endogenem GnRH gesenkt und die GnRH-Rezeptoraktivierung hierdurch noch weiter minimiert.

Da Östrogen, wie zuvor zur Pathophysiologie der Endometriose beschrieben, entscheidend für das Wachstum der Endometriose-Läsionen ist, kann durch die GnRH-Rezeptor vermittelte Östrogen-Suppression folglich die Proliferation, Progression und Stimulation von Endometrioseherden effektiv verhindert werden (5, 8-10).

Die Reduktion des Östrogenspiegels ist ein entscheidender Schritt in der medikamentösen Therapie der Endometriose. Ein zu niedriger Östrogenspiegel von weniger als 20 pg/ml kann allerdings langfristig zu einem Verlust der Knochenmineraldichte und daher einem erhöhten Osteoporoserisiko führen (11, 12). Um allen Patientinnen dennoch eine sichere und effektive Langzeitbehandlung der Endometriose zu ermöglichen, wurde ein optimales therapeutisches Fenster der Serum-Östrogenkonzentration von etwa 20 pg/ml bis 60 pg/ml abgeleitet (12, 13). Da Linzagolix als GnRH-Rezeptorantagonist mit hoher Bioverfügbarkeit den Östrogenspiegel schnell und bedeutsam senkt, kann das optimale therapeutische Fenster durch eine gleichzeitige Östrogensubstitution erreicht werden (Abbildung 2-2).

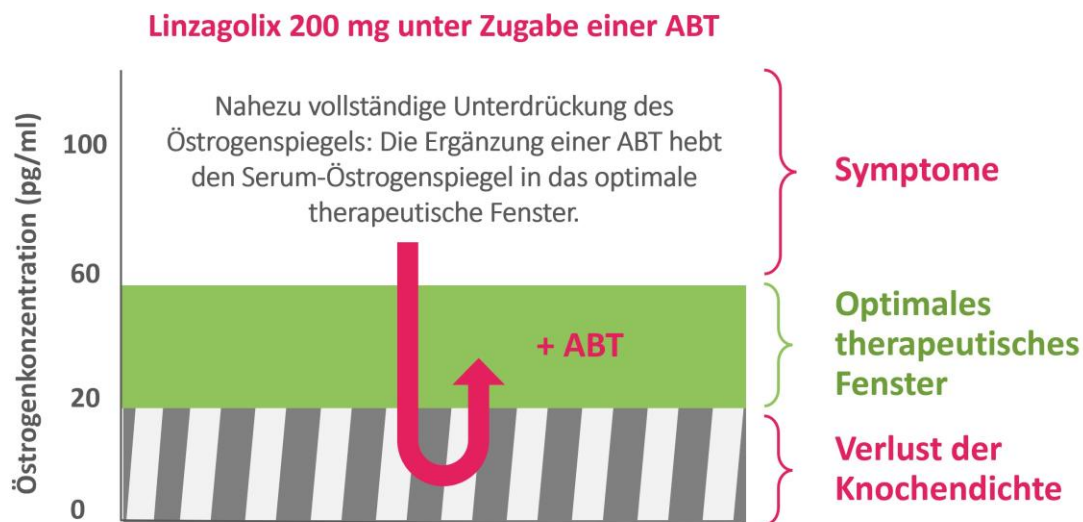


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Langzeittherapie mit Linzagolix (eigene Darstellung)

Das Konzept der Östrogensubstitution ist aus den zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen (Wechseljahresbeschwerden) bei postmenopausalen Frauen zugelassenen Therapien (Hormonersatz-Therapien) und auch aus dem Einsatz zur Abschwächung der Östrogenmangelerscheinungen, wie dem Risiko einer abnehmenden Knochenmineraldichte, von GnRH-Rezeptoragonisten und GnRH-Rezeptorantagonisten bekannt und wird daher im Kontext einer Anwendung im gebärfähigen Alter auch als „Add-back-Therapie“ (ABT) bezeichnet. Die ABT besteht dabei aus einem Östrogen in Kombination mit einem Gestagen, um potenziell negative Effekte wie Endometriumhyperplasie oder Karzinogenese durch eine unausgeglichene Östrogensubstitution zu verhindern (14).

### **Wirkmechanismen weiterer aktuell verfügbarer Therapieoptionen**

Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Krankheit handelt, ist eine langfristige und individuelle Therapie unter Berücksichtigung von individuellen Symptomen, körperlichen Beschwerden, der Patientenpräferenz und der Familienplanung erforderlich (3, 15). Der derzeitige Behandlungsstandard umfasst dabei konservative Therapieformen, einschließlich hormoneller und medikamentöser Behandlungen, sowie operative Eingriffe, wobei darüber hinaus auch supportive Maßnahmen mit einbezogen werden (3). Aufgrund hoher Rezidivraten nach sowohl medikamentöser als auch operativer Therapie fehlt es allerdings nach wie vor an ausreichend adäquaten, langfristig einsetzbaren und effektiven Behandlungsoptionen für diese Patientinnen (15). Der Leidensdruck und die Lebensqualität betroffener Patientinnen werden neben den starken körperlichen Einschränkungen insbesondere durch Schmerzen zusätzlich durch den wiederholt notwendigen Einsatz nebenwirkungsreicher und/oder stark invasiver Eingriffe beeinträchtigt (15). So besteht nach wie vor ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf nach langfristig wirksamen Therapieoptionen, die zu einer nachhaltigen Reduktion von Endometriose-assoziierten Schmerzen und weiteren Symptomen führen und zugleich die Notwendigkeit belastender und oftmals unzureichender medikamentöser sowie wiederholt notwendiger, stark invasiver chirurgischer Eingriffe reduziert.

### ***Medikamentöse Behandlungsmethoden***

Neben Linzagolix sind zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, Relugolix/Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) und Dienogest zugelassen. GnRH-Rezeptoragonisten können aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur kurzzeitig über einen Zeitraum von maximal sechs bis zwölf Monaten eingesetzt werden. Aufgrund dieser Beschränkung der Anwendung auf eine kurzzeitige Symptomkontrolle der Endometriose stellen GnRH-Rezeptoragonisten keine adäquate, langfristige Therapieoption dar.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete der genannten Arzneimittel sind nachfolgend konkretisiert:

- Dienogest ist indiziert zur Behandlung der Endometriose (16). Aufgrund des uneingeschränkt zugelassenen Anwendungsgebiets wird Dienogest entsprechend als medikamentöse Erstlinien-Therapie bei Endometriose empfohlen und eingesetzt (17, 18).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Relugolix/E2/NETA ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose (19). Die Zulassung von Relugolix/E2/NETA entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Linzagolix, sodass davon ausgegangen wird, dass Relugolix/E2/NETA im Rahmen der patientenindividuellen Therapie in der vorliegenden Indikation von Relevanz ist.
- GnRH-Rezeptoragonisten (Goserelin; Buserelin; Leuprorelin; Triptorelin und Nafarelin) sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen, laparoskopisch gesicherten Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf (20-24). Aufgrund der eingeschränkten Zulassung auf ein definiertes Patientenkollektiv, der begrenzten Anwendungsdauer und dem Nebenwirkungsprofil kommt den GnRH-Rezeptoragonisten in der klinischen Versorgung der Patientinnen eine untergeordnete Rolle zu.

Insbesondere die vor Einführung der GnRH-Rezeptorantagonisten wie Linzagolix verfügbaren Therapieoptionen weisen relevante Limitationen auf, die einen nach wie vor hohen therapeutischen Bedarf nach wirksamen, sicheren und langfristig einsetzbaren medikamentösen Therapieoptionen bedingen, die zu einer patientenindividuell bestmöglichen Versorgungssituation beitragen. Relevante Limitationen der bisherigen Therapieoptionen, die insbesondere durch Abweichungen im Wirkmechanismus gegenüber Linzagolix bedingt sind, werden nachfolgend erläutert:

Das Gestagen **Dienogest** wird entsprechend seiner Zulassung zur Behandlung der Endometriose eingesetzt (16). Dienogest wirkt als synthetisches Progesteron-Analogon und entfaltet somit eine progestogene Wirkung mit mäßig suppressiver Aktivität gegenüber der endogenen Östrogenproduktion. Hierüber weist es antiproliferative sowie antiangiogene Eigenschaften auf, die insgesamt das Wachstum von Endometrioseherden reduzieren (25). Etwa ein Drittel der Patientinnen leidet unter Behandlung mit Dienogest jedoch weiterhin an Endometriosebedingten Schmerzen (26-29). Ein zentraler Faktor für das fehlende Ansprechen einiger Patientinnen auf Gestagene wie Dienogest wird darin gesehen, dass einige Patientinnen eine Gestagen-Resistenz aufweisen können, die durch eine reduzierte Progesteronrezeptor-Responsivität oder reduzierter Progesteronrezeptor-Level bedingt ist und zu einem unzureichenden Therapieansprechen führt, da die exogene Gestagen-Zufuhr die Resistenz nicht kompensieren kann (30, 31).

Darüber hinaus können durch die Einnahme von Dienogest uterine Blutungen bei Betroffenen mit Adenomyosis uteri oder Uterusmyomen verstärkt werden und zu teilweise schwerwiegenden Anämien führen, sodass Dienogest in diesen Patientinnen keine geeignete Therapie darstellt (16). In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde gezeigt, dass mit Endometriose assoziierte komorbide Uterusmyome bei 16,1 % – 50,7 % der Patientinnen vorliegen (32, 33).

Auch vor dem Hintergrund, dass Dienogest die derzeitig einzig zugelassene medikamentöse Erstlinien-Therapie der Endometriose ist und entsprechend regelhaft als erste medikamentöse

Therapie zur symptomatischen Behandlung einer Endometriose empfohlen und eingesetzt wird (3, 16, 17), ist im vorliegenden Anwendungsgebiet – nach vorheriger medizinischer oder chirurgischer Behandlung – davon auszugehen, dass ein Großteil der Patientinnen bereits mit Dienogest behandelt wurde und diese Behandlung abbrechen musste, da keine befriedigende Symptomkontrolle erreicht werden konnte, eine Rezidivierung der Erkrankung eintrat oder Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder die Patientenpräferenz ein Absetzen der Therapie erforderlich machten (3, 16, 34).

In der Versorgung der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet hat Dienogest somit eine untergeordnete Relevanz und lässt den Bedarf nach langfristig einsetzbaren, wirksamen medikamentösen Therapien weiter ungedeckt.

Der GnRH-Rezeptorantagonist **Relugolix** als Bestandteil der Fixkombination **Relugolix/E2/NETA**, sowie die nur kurzfristig einsetzbaren **GnRH-Rezeptoragonisten**, wirken, wie auch für den GnRH-Rezeptorantagonisten Linzagolix beschrieben, inhibitorisch über den GnRH-Rezeptor auf die Östrogenkonzentration ein.

Ein Vorteil der GnRH-Rezeptorantagonisten gegenüber den nur kurzfristig einsetzbaren GnRH-Rezeptoragonisten ist dabei, dass die über die initiale Aktivierung des GnRH-Rezeptors resultierenden Nebenwirkungen der GnRH-Rezeptoragonisten vermieden werden: Aufgrund der initialen stimulierenden und erst sekundär, nach zwei bis drei Wochen über Rückkopplungseffekte erreichten inhibitorischen Wirkung der GnRH-Rezeptoragonisten können diese initial eine Verschlechterung der Endometriose-bedingten Symptome bewirken (*flare-up*) bevor das eigentliche Therapieziel, ein sinkender Östrogenspiegel, erreicht werden kann (20-24).

GnRH-Rezeptoragonisten können aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur kurzzeitig über einen Zeitraum von maximal sechs bis zwölf Monaten eingesetzt werden (20-24). Sie stellen somit keine Langzeittherapie der chronisch verlaufenden und dauerhaft behandlungsbedürftigen Endometriose dar und ermöglichen daher auch keine langfristige Symptomkontrolle (3, 20-24). Dies ist insbesondere im vorliegenden Anwendungsgebiet von Bedeutung, da unter anderem auch die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) und Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) zur Diagnostik und Therapie der Endometriose anmerkt: „Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die eine Langzeittherapie bzw. ein Langzeitkonzept erforderlich macht“ (3). GnRH-Rezeptorantagonisten sind im Gegensatz zu den GnRH-Rezeptoragonisten zur langfristigen Therapie der Endometriose geeignet.

Bei den intramuskulär oder subkutan applizierten GnRH-Rezeptoragonisten Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin, welche alle 28 Tage bzw. alle 3 Monate verabreicht werden, birgt deren Depotwirkung mit initialer GnRH-Rezeptoraktivierung und verspätetem Wirkeintritt bezüglich der Östrogenreduktion, zudem das Risiko, dass kein schnelles Abklingen potenziell auftretender Nebenwirkungen nach Applikation der GnRH-Rezeptoragonisten durch kurzfristigen Therapieabbruch möglich ist. Patientinnen müssen auch nach Auftreten von

unerwünschten Ereignissen den gesamten Behandlungszyklus, einschließlich möglicher weiterer Nebenwirkungen durchlaufen, ehe ein Wirkverlust nach beendetem Behandlungsintervall einsetzt (20, 22, 23).

GnRH-Rezeptoragonisten, die intranasal angewendet werden, bedürfen hingegen einer mehrmaligen täglichen Anwendung über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg. Damit die volle Wirkung erzielt werden kann, ist es notwendig, das Therapieschema genau einzuhalten. Durch das versehentliche Vergessen der Einnahme oder dem kurzfristigen Aussetzen der Behandlung aufgrund auftretender Nebenwirkungen besteht das Risiko eines Wirksamkeitsverlusts aufgrund der nicht unmittelbar inhibitorischen Aktivität der GnRH-Rezeptoragonisten, was bei Wiederaufnahme der Behandlung erneut zu einer initialen Verschlechterung der Endometriose-bedingten Symptome führen kann (20, 21, 24).

GnRH-Rezeptorantagonisten wie Linzagolix wirken hingegen, wie zuvor beschrieben, unmittelbar inhibitorisch am GnRH-Rezeptor und bewirken somit keine initiale Rezeptoraktivierung, die zu den beschriebenen relevanten Anwendungsbeschränkungen und Therapierisiken der GnRH-Rezeptoragonisten zur Behandlung der Endometriose führt.

Auch die Fixkombination **Relugolix/E2/NETA** enthält einen GnRH-Rezeptorantagonisten, der zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung der Endometriose zugelassen ist (19). Da Relugolix, im Gegensatz zu Linzagolix, allerdings nur als festes Kombinationspräparat mit der ABT E2/NETA verfügbar ist, ist bei einer bestehenden Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber der oralen ABT E2/NETA, kein Einsatz des festen Kombinationspräparats Relugolix/E2/NETA möglich. Ebenso wenig kann mit einer festen ABT bei jeder Patientin die Östrogensuppression in einen patientenindividuell optimierten therapeutischen Bereich eingestellt werden, welche eine adäquate Symptomkontrolle bei gleichzeitiger Reduktion möglicher Estrogenmangelerscheinungen ermöglicht. Hierdurch kann diese Fixkombination eines GnRH-Rezeptorantagonisten mit ABT allein den Bedarf nach einer langfristig wirksamen medikamentösen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht decken.

### ***Invasive Behandlungsmethoden***

Aufgrund der bestehenden Limitationen medikamentöser Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet haben invasive Behandlungsmethoden einen bedeutsamen Stellenwert in der symptomatischen Behandlung der Endometriose. Invasive Behandlungsmethoden zielen auf die Entfernung des betroffenen Gewebes ab. Die Zweckmäßigkeit und der Therapieerfolg dieser Methoden hängt dabei von vielen Faktoren ab: Ausprägung und Lokalisation der Endometrioseherde, Kinderwunsch der Patientin, sowie der Präferenz und dem patientenindividuellen Risiko der jeweiligen Operation, etwa aufgrund des Gesundheitszustands oder in Bezug auf Vorerkrankungen (3).

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 Zystektomie der Endometriome in Frage (3, 35, 36).

Es muss berücksichtigt werden, dass auch bei operativen Verfahren zur Behandlung der Endometriose hohe Rezidivraten bestehen und zur langfristigen Symptomkontrolle wiederholte Behandlungen notwendig sein können. Es kann somit nicht von einer kurativen Zielsetzung bei Durchführung einer operativen Methode ausgegangen werden (15).

Neben einem hohen Rückfallrisiko bei invasiven Eingriffen gehen die operativen Behandlungsmöglichkeiten weiterhin mit erheblichen Einschränkungen wie einem möglichen Fertilitätsverlust, , aber auch weiteren Risiken für unterschiedliche unerwünschte Ereignisse wie Verletzungen der umliegenden Organe oder Blutgefäße, intra- und postoperative Blutungen, Infektionen, Schmerzen sowie Langzeitfolgen und Verklebungen einher (37-39).

### **Zusammenfassung des Nutzens durch den Wirkmechanismus von Linzagolix**

Linzagolix stellt eine bedeutsame Therapiealternative zur symptomatischen Behandlung der vortherapierten Endometriose dar, die sicherstellt, dass insbesondere Patientinnen, die zuvor nicht mehr oder nur noch bedingt durch medikamentöse Therapien adressiert werden konnten, eine weitere langfristig einsetzbare medikamentöse Option erhalten können. Dadurch können belastende und wiederkehrende, stark invasive chirurgische Therapieoptionen als derzeit gängigem Standard verhindert werden. Als neuartiger und oral verfügbarer GnRH-Rezeptor-antagonist zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, greift Linzagolix direkt und kausal in die Ätiologie der Endometriose ein: Durch kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren wird die Rezeptoraktivierung durch körpereigenes (endogenes) GnRH verhindert, der Östrogenspiegel dosisabhängig gesenkt und somit die hormonelle Stimulation der Endometrioseherde gehemmt. In Folge werden bedeutsame Endometriose-assoziierte Symptome reduziert oder bis hin zur Symptombfreiheit abgemildert: Die Blutungstage werden reduziert und Schmerzen wie die Dysmenorrhoe aber auch nicht-menstrueller Beckenschmerz werden gelindert. Auch Dyschezie und Dyspareunie wird entgegengewirkt und insgesamt die beeinträchtigte Lebensqualität der Patientinnen wiederhergestellt. Zudem ist Linzagolix auch bei komorbiden symptomatischen Uterusmyomen wirksam und zugelassen, die häufig bei Endometriose-Patientinnen festgestellt werden können.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Yselyt <sup>®</sup> wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	nein	22. November 2024	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut des Abschnitts 5.1 der Fachinformation, auf den hier verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben und ist der Fachinformation von Yselyt <sup>®</sup> (Stand: November 2024) zu entnehmen.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Yselyt<sup>®</sup> entnommen (Stand: November 2024) (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Yselyt <sup>®</sup> wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen.	14. Juni 2022

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Yselty® entnommen (Stand: November 2024)(1).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### **Abschnitt 2.1**

Die administrativen Angaben beruhen auf der Fachinformation von Yselty® (Stand: November 2024) sowie den Zulassungsunterlagen. Die Quellen zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Linzagolix und der Pathophysiologie der Endometriose wurden durch eine gezielte und orientierende Freihandsuche in öffentlich zugänglichen Literaturdatenbanken identifiziert. Alle Quellen sind in Abschnitt 2.4 referenziert.

#### **Abschnitt 2.2**

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Yselty® entnommen (Stand: November 2024) (1).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. European Medicines Agency (EMA). *Yselty® EPAR-Produktinformation*, Stand: November 2024. Abgerufen am 29.11.2024.
2. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. *Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations*. *Lancet*. 2021;397(10276):839-52.
3. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose*. Stand: August 2020. Abgerufen am 20.09.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-045>.
4. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. *Estrogen Receptors and Endometriosis*. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
5. Donnez J, Cacciottola L, Squifflet JL, Dolmans MM. *Profile of Linzagolix in the Management of Endometriosis, Including Design, Development and Potential Place in Therapy: A Narrative Review*. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:369-80.
6. Nelson HD. *Menopause*. *Lancet*. 2008;371(9614):760-70.
7. Kohring C, Holstiege J, Heuer J, Dammertz L, Brandes I, Mechsner S, et al. *Endometriose in der vertragsärztlichen Versorgung – Regionale und zeitliche Trends im Zeitraum 2012 bis 2022*. *Versorgungsatlas.de*: 2024.
8. Donnez J, Dolmans MM. *Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review*. *J Clin Med*. 2021;10(5):1085.
9. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *Clinical Study Report - A Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study to assess the efficacy and safety of linzagolix in subjects with moderate to severe endometriosis-associated pain*. Stand: 31.05.2023. 2023.
10. Kissei Pharmaceutical Co. L. *Clinical Study Report - A double-blind, randomized, extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain*. Stand: 10.10.2023. 2023.
11. Väänänen HK, Härkönen PL. *Estrogen and bone metabolism*. *Maturitas*. 1996;23 Suppl:S65-9.
12. Barbieri RL. *Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis*. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):740-5.
13. Riggs MM, Bennetts M, van der Graaf PH, Martin SW. *Integrated pharmacometrics and systems pharmacology model-based analyses to guide GnRH receptor modulator development for management of endometriosis*. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2012;1(10):e11.
14. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A, et al. *Effects of Estrogen or Estrogen/ Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
15. Mechsner S. *Endometriosis, an Ongoing Pain-Step-by-Step Treatment*. *J Clin Med*. 2022;11(2).
16. Aristo Pharma GmbH. *Fachinformation Dienogest*, Stand: April 2022. Abgerufen am 9.10.2024. <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/dienogestaristo2mgtabletten.pdf>.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. *ESHRE guideline: endometriosis*. Hum Reprod Open. 2022;2022.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie Leitlinie (Langversion)*. Stand: 11.04.2018. Abgerufen am 25.09.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-024>.
19. European Medicines Agency (EMA). *Ryeqo®EPAR-Produktinformation*, Stand: 23.02.2024 Abgerufen am 20.09.2024. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf).
20. AstraZeneca. *Fachinformation Zoladex®-GYN*, Stand: März 2024. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.fachinfo.de/pdf/005638>.
21. FERRING Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Metrelef*, Stand: Juni 2015. Abgerufen am 10.10.2024. [https://ivf-saar.de/media/download/medikamente/metrelef\\_fi\\_neu.pdf](https://ivf-saar.de/media/download/medikamente/metrelef_fi_neu.pdf).
22. Takeda GmbH. *Fachinformation Enantone® -Gyn*, Stand: Juli 2022. Abgerufen am 17.10.2024. <https://www.takeda-produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-enantone-gyn-monats-depot-375-mg-retardmikrokapseln-und-suspensionsmittel.pdf>.
23. FERRING Arzneimittel GmbH. *Fachinformation DECAPEPTYL Gyn*, Stand: März 2015. Abgerufen am 10.10.2024. <https://www.fachinfo.de/pdf/007589>.
24. Pfizer Pharma GmbH. *Fachinformation Synarelle*, Stand: November 2023. Abgerufen am November 2023. <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-4287.pdf>.
25. Maiorana A, Maranto M, Restivo V, Gerfo DL, Minneci G, Mercurio A, et al. *Evaluation of long-term efficacy and safety of dienogest in patients with chronic cyclic pelvic pain associated with endometriosis*. Arch Gynecol Obstet. 2024;309(2):589-97.
26. Becker K, Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Moehner S, Gerlinger C, et al. *Real world data on symptomology and diagnostic approaches of 27,840 women living with endometriosis*. Sci Rep. 2021;11(1):20404.
27. Cetera GE, Merli CEM, Facchin F, Vigano P, Pesce E, Caprara F, et al. *Non-response to first-line hormonal treatment for symptomatic endometriosis: overcoming tunnel vision. A narrative review*. BMC Womens Health. 2023;23(1):347.
28. Berlanda N, Somigliana E, Frattaruolo MP, Buggio L, Dridi D, Vercellini P. *Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;209:67-71.
29. Nirgianakis K, Vaineau C, Agliati L, McKinnon B, Gasparri ML, Mueller MD. *Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(1):30-40.
30. Zhang P, Wang G. *Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms*. Int J Mol Sci. 2023;24(8).
31. Flores VA, Vanhie A, Dang T, Taylor HS. *Progesterone Receptor Status Predicts Response to Progestin Therapy in Endometriosis*. 2018.
32. Soliman A, Yang H, Du E, Wu E, Castelli-Haley J, Winkel C. *Comorbidities and Symptoms among Endometriosis Patients: A Systematic Literature Review*. 2016.
33. Uimari O, Nazri H, Tapmeier T. *Endometriosis and Uterine Fibroids (Leiomyomata): Comorbidity, Risks and Implications*. Front Reprod Health. 2021;3:750018.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. AOK Bundesverband. *Immer weniger junge Frauen verhüten mit der klassischen Pille*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.aok.de/pp/bv/pm/2021-weniger-verhuetung-mit-pille/>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)*. Abgerufen am 04.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6612/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_Estradiol\\_Norethisteronacetat\\_D-997\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6612/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_BAnz.pdf).
36. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Relugolix/E2/NETA (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung)*. Abgerufen am 19.09.2024. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_Estradiol\\_Norethisteronacetat\\_D-997\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_TrG.pdf).
37. Krishnakumar S, Tambe P. *Entry complications in laparoscopic surgery*. J Gynecol Endosc Surg. 2009;1(1):4-11.
38. Villines Z. *What is laparoscopic surgery for endometriosis?* 2022(13.09.2024).
39. Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Hennetier C, Tuech JJ, Dennis T, Verspyck E, et al. *Long-term risk of repeated surgeries in women managed for endometriosis: a 1,092 patient-series*. Fertil Steril. 2023;120(4):870-9.