

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linzagolix (Yselty[®])

Theramex Ireland Limited

Modul 4 B

Symptomatische Behandlung der Endometriose

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	56
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	56
4.2.5.2.2 Analysezeitpunkte.....	61
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der erhobenen Endpunkte.....	65
4.2.5.2.4 Statistische Methoden.....	92
4.2.5.2.5 Analysepopulationen.....	94
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	96
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	98
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	98
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	100
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	102
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	102
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	108
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	110
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	111
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	113

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	146
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	147
4.3.1.3.1	Morbidität – RCT	148
4.3.1.3.1.1	Reduktion der Dysmenorrhoe - RCT.....	152
4.3.1.3.1.2	Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen - RCT	161
4.3.1.3.1.3	Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes - RCT	170
4.3.1.3.1.4	Reduktion der Dyschezie - RCT.....	175
4.3.1.3.1.5	Reduktion der Dyspareunie - RCT	180
4.3.1.3.1.6	Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen - RCT	185
4.3.1.3.1.7	EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne) - RCT	190
4.3.1.3.1.8	PGI Fragebogen - RCT.....	196
4.3.1.3.1.9	PROMIS Fatigue – Short Form 6a - RCT	203
4.3.1.3.1.10	PSIQ/SSIQ - RCT.....	208
4.3.1.3.1.11	EQ-5D VAS - RCT.....	215
4.3.1.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	220
4.3.1.3.2.1	Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags - RCT	220
4.3.1.3.2.2	EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen) - RCT	225
4.3.1.3.2.3	Gesundheitsbezogene Produktivität - RCT	235
4.3.1.3.3	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT.....	244
4.3.1.3.3.1	Unerwünschte Ereignisse - RCT	244
4.3.1.3.3.2	Reduktion der Knochenmineraldichte - RCT	258
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT.....	269
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	271
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	272
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	272
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	272
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	273
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	278
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	283
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	285
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche	287
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	291
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	292
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	292
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	295
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	295
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	295
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	295
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	295
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	296
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	297
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	298
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	298

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	298
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	298
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	299
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	299
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	299
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	300
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	300
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	301
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	301
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	307
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	320
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	321
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	321
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	321
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	321
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	321
4.6	Referenzliste.....	323
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		331
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		341
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		346
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		353
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		443
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		514

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion direkt-vergleichender klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix gegenüber der zVT	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs	21
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs	22
Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die EDELWEISS 3 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens	32
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion direkt-vergleichender klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix gegenüber der zVT	41
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs	43
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs	44
Tabelle 4-8: Kurzübersicht der supportiv dargelegten Studien.....	57
Tabelle 4-9: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2	59
Tabelle 4-10: Erhebungszeitpunkte der co-primären, sekundären und Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 3	62
Tabelle 4-11: Erhebungszeitpunkte der Co-primären-, sekundären- und Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 6	64
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den RCT EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: Skala zur Bewertung der Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen	76
Tabelle 4-14: Items der Schmerzdomäne des EHP-30.....	77
Tabelle 4-15: Items der Funktionsdomänen des EHP-30.....	86
Tabelle 4-16: Items des modularen Fragebogens des EHP-30 zur sexuellen Aktivität	86
Tabelle 4-17: Anzahl der Patientinnen der im Dossier berichteten Analyse-Populationen der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2	96
Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110

Tabelle 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Reduktion der Dysmenorrhoe	152
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion der Dysmenorrhoe</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6.....	156
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <i>Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	158
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <i>Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	159
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <i>Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen</i>	161
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-35: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6	165
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <i>Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3.....	167
Tabelle 4-37: Ergebnisse für <i>Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6.....	168
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <i>Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes</i>	170
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-40: Ergebnisse für <i>Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	172

Tabelle 4-41: Ergebnisse für <i>Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	173
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <i>Reduktion der Dyschezie</i>	175
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion der Dyschezie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	177
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <i>Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	178
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <i>Reduktion der Dyspareunie</i>	180
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion der Dyspareunie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	182
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <i>Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	183
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <i>Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen</i>	185
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <i>Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	187
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	188
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <i>EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)</i>	190
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	193
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <i>Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	194
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <i>PGI Fragebogen</i>	196
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGI Fragebogen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6	199
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <i>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6	201

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <i>PROMIS Fatigue – Short Form 6a</i>	203
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PROMIS Fatigue – Short Form 6a</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <i>Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	205
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <i>Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	206
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <i>PSIQ/SSIQ</i>	208
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PSIQ/SSIQ</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	210
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	211
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <i>Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	212
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <i>Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	213
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	215
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <i>Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	217
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <i>Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	218
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <i>Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags</i>	220
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-78: Ergebnisse für <i>Veränderung in der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	222
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <i>Veränderung in der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6	223
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <i>EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)</i>	225
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227

Tabelle 4-82: Ergebnisse für <i>Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3.....	228
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <i>Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6.....	232
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <i>Gesundheitsbezogene Produktivität</i>	235
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesundheitsbezogene Produktivität</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <i>Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6.....	238
Tabelle 4-87: Ergebnisse für <i>Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6	240
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <i>Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6	242
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	244
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <i>UE – Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <i>Jegliche UE nach MedDRA SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-93: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen nach MedDRA SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <i>Reduktion der Knochenmineraldichte</i>	258
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Reduktion der Knochenmineraldichte</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-96: Ergebnisse für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3	261
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2.....	263
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-99 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	270
Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	270
Tabelle 4-101: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272

Tabelle 4-102: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	273
Tabelle 4-103: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche und RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche	275
Tabelle 4-104: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-105: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche	286
Tabelle 4-106: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	287
Tabelle 4-107: Studien, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche (mit Brückenkomparator Placebo).....	288
Tabelle 4-108: Studien, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche (mit Brückenkomparator Linzagolix 75 mg)	290
Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	292
Tabelle 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	292
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	293
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	293
Tabelle 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	294
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	296
Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	296
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	297
Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	297
Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	299
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	299
Tabelle 4-120: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die EDELWEISS 3 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens	308
Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	320
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EDELWEISS 3.....	444
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EDELWEISS 6.....	474

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EDELWEISS 2..... 491

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 515

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Zeitlicher Zusammenhang der Analysezeitpunkte der Studie EDELWEISS 3 und ihrer Erweiterungsstudie EDELWEISS 6	63
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach direkt-vergleichenden, randomisiert-kontrollierten Studien von Linzagolix gegenüber der zVT	109
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie EDELWEISS 3	138
Abbildung 4-4: Studiendesign der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6	139
Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie EDELWEISS 2	140
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche.....	279
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo	281
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg).....	282
Abbildung 4-9: Flow-Chart der Studie EDELWEISS 3	473
Abbildung 4-10: Flow-Chart der Studie EDELWEISS 6	490
Abbildung 4-11: Flow-Chart der Studie EDELWEISS 2	513

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
ABT	Add-back-Therapie
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Covarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCP	<i>Best Cut Point</i>
BMD	Knochenmineraldichte (<i>Bone Mineral Density</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CDF	Kumulative Verteilungsfunktion (<i>Cumulative Distribution Function</i>)
ClinRO	Berichtetes klinisches Ergebnis (<i>Clinical Reported Outcome</i>)
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CRO	<i>Contact Research Organization</i>
CS	<i>Clinically Significant</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
C-SSRS	<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>
CYP	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
dPGIS	<i>Daily Patient Global Impression of Severity</i>
DVO	Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaft e.V.
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>)

Abkürzung	Bedeutung
E2	Estradiol
EAP	Endometriose-assoziierte Schmerzen (<i>Endometriosis-Associated Pain</i>)
eCRF	<i>electronic Case Report Form</i>
eDiary	elektronisches Tagebuch (<i>Electronic Diary</i>)
EHP-30	Endometriose Gesundheitsprofil-30 (<i>Endometriosis Health Profile-30</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
ePRO	<i>Electronic Patient Reported Outcome</i>
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen
EQ-5D VAS	EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analog Skala
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level
ESAF	<i>Extension Safety Analysis Set</i>
etc	et cetera
EU-CTR	Europäisches Register klinischer Studien (<i>European Register for Clinical Trials</i>)
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	gute klinische Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>)
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma Glutamyl-Transpeptidase
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (<i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
<i>HRPQ</i>	<i>Health Related Productivity Questionnaire</i>
<i>HRUQ</i>	<i>Health Resource Utilization Questionnaire</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IUP	Intrauterinpeessar

Abkürzung	Bedeutung
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
k.A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LGX	Linzagolix
LH	Luteinisierendes Hormon
LSM	Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least Squares Mean</i>)
LSMD	Kleinste Quadrate Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>)
mB&B	Modifizierte Biberoglu & Behrman (Fragebogen)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
ml	Milliliter
MME	Morphin-Milligramm Äquivalent
mmol	Millimol
MMRM	<i>Mixed-effect Model Repeated Measurements</i>
mPGIS	<i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i>
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patientinnen
n	Anzahl
NCS	<i>Not Clinically Significant</i>
NETA	Norethisteronacetat
NIH	<i>National Institute of Health</i>
Nr	Nummer
NRS	numerische Bewertungsskala (<i>Numeric Rating Scale</i>)
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OAT	Organo-Anion-Transporter
OR	<i>Odds Ratio</i>

Abkürzung	Bedeutung
P4	Progesteron
PAP	Papanicolaou-Abstrich
PD	Pharmakodynamik
PDF	Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (<i>Probability Density Function</i>)
pg	Pikogramm
PGI	<i>Patient Global Impression</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-I	<i>Patient Global Impression of Improvement</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
pH	<i>Potential of Hydrogen</i>
PK	Pharmakokinetik
PPGIC	<i>Post-treatment Patient Global Impression of Change</i>
PROMIS	<i>Patient Reported Outcome Measurement Information System (Fatigue short form)</i>
PSIQ	<i>Physician Surgery Intention Question</i>
PT	bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
QC	Qualitätskontrolle (<i>Quality control</i>)
QTcF	QT-Zeit korrigiert mit Fridericia-Formel
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
ROC	Operationscharakteristik eines Beobachters (<i>Receiver-Operating-Characteristics</i>)
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety Analysis Set</i>
SAP	<i>Statistical Analysis Plan</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	<i>Short Form – 36 Health Survey</i>
SHBG	<i>Sex Hormone-binding Globulin</i>
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
SSIQ	<i>Subject Surgery Intention Question</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBL	Gesamtbilirubin (<i>Total Bilirubin</i>)

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	unter Behandlung auftretendes Unerwünschtes Ereignis (<i>Treatment Emergent Adverse Events</i>)
TEAS	<i>Treatment Extension Analysis Set</i>
TVUS	Transvaginaler Ultraschall
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
VRS	verbale Bewertungsskala (<i>Verbal Rating Scale</i>)
vs.	versus
z. B	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2.5)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.4)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 25. September 2024 gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung: 2024-B-183) die folgende zVT für Linzagolix für das vorliegende Anwendungsgebiet (1):

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.*

Die *Theramex Ireland Limited* (nachfolgend *Theramex*) stimmt grundsätzlich mit der Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie als geeignete zVT, bestehend aus einer symptomorientierten Behandlung einschließlich operativer Behandlungsmethoden, mit dem G-BA überein.

Datenquellen

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche zur Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, *randomized controlled trial*), die einen Vergleich der Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) und der vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 25. September 2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) bestimmten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglichen, durchgeführt. In Ermangelung direkt vergleichender Evidenz wurde zusätzlich zur Identifizierung von RCT, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden und sich über einen Brückenkompator für die Durchführung eines indirekten Vergleichs eignen, eine zweite bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche durchgeführt.

Nach Maßgabe der Modulvorlage des G-BA wurden die Suchen in den Literaturlieferanten Medline und Embase über die Suchoberfläche ProQuest/Dialog sowie in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche *Cochrane Library* durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte in den Studienregistern *clinicaltrials.gov* (<http://www.clinicaltrials.gov>), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO): <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Zusätzlich wurde eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden in *Clinical Data* (Suchportal der *European Medicines Agency*), im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) und auf der Webseite des G-BA durchgeführt.

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsbegründende Studie EDELWEISS 3 wird in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt. Relevante Ergebnisse der Studien EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 werden ergänzend deskriptiv dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien, die einen direkten Vergleich der Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) mit der vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 25. September 2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) bestimmten zVT, im vorliegenden Anwendungsgebiet „symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde“ ermöglichen, sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion direkt-vergleichender klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix gegenüber der zVT

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Behandlung mit Linzagolix (200 mg mit ABT) gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Dienogest 	Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<ul style="list-style-type: none"> GnRH-Rezeptoragonisten (<i>Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin, Nafarelin, Buserelin</i>) Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat Operativen Maßnahmen <p>mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Interventions- bzw. Kontrollarm. Anwendung und Dosierungen entsprechend der jeweiligen Fachinformation im relevanten Anwendungsgebiet.</p>	
E4/A4	Endpunkte	<p>Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; z. B.: zum Beispiel.			

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

In den zulassungsrelevanten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 ist durch den Vergleich mit Placebo (EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2) bzw. durch das Studiendesign ohne geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix (EDELWEISS 6) formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich. Anhand der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Um dennoch einen vollständigen Studienpool für die Bewertung eines Zusatznutzens für Linzagolix zu gewährleisten, wird im Rahmen der Informationsbeschaffung geprüft, ob sich andere kontrollierte, randomisierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs über einen Brückenkompator in diesem Anwendungsgebiet identifizieren lassen. Die Kriterien für den Einschluss einer Studie für einen indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-6 für Studien mit Linzagolix und in Tabelle 4-7 für Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Behandlung mit Linzagolix (200 mg mit ABT) gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; z. B: zum Beispiel.			

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet und • unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Intervention 	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	<p>Patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dienogest • GnRH-Rezeptoragonisten (<i>Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin, Nafarelin, Buserelin</i>) • Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat • Operativen Maßnahmen <p>mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Interventions- bzw. Kontrollarm. Anwendung und Dosierungen entsprechend der jeweiligen Fachinformation im relevanten Anwendungsgebiet.</p>	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Placebo oder Linzagolix (75 mg) ^a	Abweichende Vergleichstherapie
E4/A4	Endpunkte	<p>Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit. <p>Patientenrelevante Endpunkte müssen für die Eignung zu einem indirekten Vergleich vergleichbar zu den patientenrelevanten Endpunkten in den verfügbaren Linzagolix-Studien sein.</p>	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer

Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	<p>a: Im Rahmen der Recherche nach RCT mit Linzagolix, die grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT in Frage kommen, wurden die zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 identifiziert. Weiterhin wurde die Erweiterungsstudie der EDELWEISS 3, Studie EDELWEISS 6, identifiziert, die wie auch die vorbenannten Hauptstudien, die relevante Intervention Linzagolix (200 mg + ABT) umfasst. Unter Berücksichtigung der identifizierten Studien und darin enthaltenen Studienarme stellen sowohl Placebo als auch Linzagolix 75 mg potentiell relevante Brückenkomparatoren für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar. Die Verwendung des Einschlusskriteriums E3 als „Placebo“ oder „Linzagolix (75 mg)“ erfolgt im Kontext der im Anhang 4-A separat dargelegten Suchstrategien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo bzw. Linzagolix (75 mg) (vgl. Anhang 4-A2).</p> <p>Abkürzungen: GnRH: <i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der supportiv eingeschlossenen Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6, und EDELWEISS 2 werden gemäß den Vorgaben des G-BA im Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Studien EDELWEISS 3; EDELWEISS 6, und EDELWEISS 2 werden zudem nach den Anforderungen des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E dargestellt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die Studienprotokolle, Statistische Analysepläne (SAP) sowie die jeweiligen Studienberichte (CSR) herangezogen (2-10).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

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

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

Die Studie EDELWEISS 6 stellt die Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 3 dar. Da die Studie EDELWEISS 6 keine geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix aufweist, d. h. keine fortlaufende Placebo-

Kontrolle umfasst, wird diese Studie nicht zur Darlegung des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogen. Die Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt im vorliegenden Dossier rein deskriptiv als ergänzende Information zur weiterführenden Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix über 12 Monate. Die ebenfalls zulassungsbegründende Studie EDELWEISS 2 wird aufgrund der vorzeitigen Beendigung und dadurch unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in den Studienarmen sowie einer rein deskriptiven Analyse der Sicherheitsendpunkte im Studienbericht ebenfalls nicht direkt zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogen. Die Darstellung im vorliegenden Dossier erfolgt ebenfalls ergänzend und rein deskriptiv, um eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen.

Die Studie EDELWEISS 3 ist eine prospektive, randomisierte, parallele, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen. Die Studie entspricht gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Die methodische Qualität der Studie wurde gemäß G-BA-Vorlage anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet. Die Zuteilung der Patientinnen erfolgte mittels *Interactive Web Response System (IWRS)* anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend valider und adäquater Methoden sowie gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) im *Full Analysis Set (FAS)* bzw. *Safety Analysis Set (SAF)* erhoben und ausgewertet. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte, die einen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial oder für eine ergebnisabhängige Berichterstattung liefern würden, vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie EDELWEISS 3 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

Die Studie EDELWEISS 3 wurde in den USA und Europa durchgeführt. Die Behandlung von Patientinnen mit Endometriose kann zwar im internationalen Kontext in Abhängigkeit der jeweils zugelassenen Arzneimittel leicht variieren, ist aber weitestgehend vergleichbar, da als grundlegender Ansatz der Endometriosetherapie eine patientenindividuelle Therapieentscheidung medikamentöser Therapien und chirurgischer Eingriffe Konsens ist und auch grundsätzlich auf sich entsprechende Substanzklassen zurückgegriffen wird. Hierdurch sind sowohl Vortherapien als auch Begleitmedikationen der EDELWEISS 3 Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, ebenso wie die demografische Zusammensetzung der Patientenpopulation.

In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogene Studie eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität (erfasst als Rate fataler unerwünschter Ereignisse innerhalb der Sicherheit und Verträglichkeit), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Zur Darstellung der Morbidität wurden die patientenrelevanten Endpunkte

*Reduktion der Dysmenorrhoe, Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen, Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes, Reduktion der Dyschezie, Reduktion der Dyspareunie, Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen, Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) Fragebogen (Schmerzdomäne), Patient Global Impression (PGI) Fragebogen, Physician/Subject Surgery Intention Question (PSIQ/SSIQ), PROMIS (Patient Reported Outcome Measurement Information System) Fatigue – Short Form 6a und EuroQol-5 Dimensionen visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) erhoben und zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogen. Zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* und *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* und zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* sowie ergänzend der klinisch relevante Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* erhoben und berichtet.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer der medizinische Nutzen abgeleitet wird, zusammengefasst.

Morbidität

Reduktion der Dysmenorrhoe

Langandauernde uterine Schmerzen bzw. Regelschmerzen (Dysmenorrhoe) gehören zu den häufigsten Schmerzsymptomen in Zusammenhang mit der Endometriose. Die Behandlung mit Linzagolix führt zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Dysmenorrhoe in erheblichem Ausmaß. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und nimmt über die Behandlungsdauer weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 erreichten bereits zu Monat 3 72 % der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix gegenüber 25 % der Patientinnen im Kontrollarm eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe. Zu Monat 6 nahm der Anteil der Responder im Linzagolix-Arm weiter zu auf 77 %, während er im Kontrollarm auf 20 % absank, der Behandlungseffekt verstärkte sich also über die Zeit. In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 erreichten innerhalb von 12 Monaten seit Behandlungsbeginn sogar 91 % der Patientinnen, die mit Linzagolix behandelt wurden, eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe. Somit erlebten fast alle Patientinnen, die ein Jahr lang Linzagolix zur symptomatischen Behandlung ihrer Endometriose erhalten hatten, eine klinisch relevante Reduktion ihrer Dysmenorrhoe. Die Signifikanz und klinische Relevanz der Reduktion der Dysmenorrhoe ist auch bei Betrachtung der weiteren Operationalisierung Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen

Endometriose-bedingte Schmerzen im Beckenbereich können nicht nur während der Blutungsphase des weiblichen Zyklus auftreten, sondern bestehen bei vielen Frauen auch als nicht-menstruelle Beckenschmerzen. Eine Behandlung mit Linzagolix erhöht den Anteil der Patientinnen, die eine klinisch relevante Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen erleben, signifikant und in erheblichem Ausmaß. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der Behandlungseffekt nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 war die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen eine klinisch relevante Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen spürten, zu Monat 3 bzw. Monat 6 bei Behandlung mit Linzagolix signifikant 1,4- bis 1,5-fach höher als im Kontrollarm. Der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen nahm unter Behandlung mit Linzagolix von 49 % zu Monat 3 in der Studie EDELWEISS 3 auf 68 % zu Monat 12 nach Behandlungsbeginn in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 zu. Die positiven Effekte von Linzagolix auf die Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen ist auch bei Betrachtung der weiteren Operationalisierung *Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes

Durch den chronischen Erkrankungsverlauf der Endometriose erweitern sich zunächst zyklusabhängige Symptome zunehmend um zyklusunabhängige Symptome mit chronischem Charakter. In den für die Nutzenbewertung dargestellten Studien wurden zyklusunabhängige Schmerzen im Beckenbereich im Rahmen des Endpunktes Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes erhoben. Die Ergebnisse belegen, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Gesamtbeckenschmerzen signifikant reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 bewerteten die Patientinnen im Linzagolix-Arm das Ausmaß ihres Gesamtbeckenschmerzes als weniger als halb so stark wie zu Beginn der Studie. Sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 ist der Behandlungseffekt statistisch signifikant und als klinisch relevant zu bewerten. Zu Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 sank das Ausmaß des im Mittel wahrgenommenen Gesamtbeckenschmerzes unter Behandlung mit Linzagolix weiter auf ein Drittel des Schmerzniveaus vor Behandlungsbeginn ab (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Reduktion der Dyschezie

Neben Schmerzen im Beckenbereich, gehört auch die Dyschezie zum komplexen, chronischen Symptombild der Endometriose. Die Behandlung mit Linzagolix reduziert die Dyschezie signifikant. Auch hier erfolgt der Wirkeintritt schnell und der Behandlungseffekt nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 nahmen Patientinnen unter Behandlung mit Linzagolix ihre Dyschezie als halb so ausgeprägt wie zu Beginn der Studie wahr. Zu beiden Zeitpunkten ist der Behandlungseffekt statistisch signifikant. Nach 12 Monaten Behandlung mit Linzagolix bewerteten Patientinnen in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 ihre Dyschezie um 2/3 geringer ausgeprägt als vor Behandlungsbeginn. Diese Ergebnisse unterstreichen den positiven Effekt von Linzagolix auf die Reduktion Endometriose-assoziiierter Schmerzen, auch wenn das Ausmaß des Effekts gemäß Hedges' g als nicht klinisch relevant einzustufen ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Reduktion der Dyspareunie

International gibt etwa die Hälfte der Endometriose-Patientinnen an, im Zusammenhang mit einer Endometriose zusätzlich Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) zu haben (11). Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix eine Dyspareunie im Vergleich zum Kontrollarm numerisch reduziert und das Ausmaß der Reduktion über die Behandlungsdauer kontinuierlich zunimmt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.54.4.2).

Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen

Neben der Schmerzsymptomatik geht die Endometriose mit einer Blutungssymptomatik einher, welche sich nicht nur durch starke Menstruationsblutungen, sondern auch durch eine verlängerte Blutungsdauer, Schmierblutungen oder eine Kombination der genannten Symptome äußern kann. In den dargestellten Studien wurde entsprechend die *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* untersucht. Die Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Anzahl der Blutungstage signifikant reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der Behandlungseffekt nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 nimmt die Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen unter Behandlung mit Linzagolix im Mittel von 6,6 Tagen zu Studienbeginn kontinuierlich auf 2,1 Tage zu Monat 6 ab. Die Anzahl der Blutungstage wird somit innerhalb von 3 Monaten halbiert und innerhalb von 6 Monaten um 2/3 reduziert. Im Kontrollarm reduziert sich die Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen im Mittel von 6,6 Tagen auf 5,5 Tage in Monat 6. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix. In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 geben die Patientinnen nach 12 Monaten Behandlung mit Linzagolix im Mittel sogar weniger als 2 Tage mit uterinen Blutungen je Zyklus an (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)

Die Endometriose-bedingten Schmerzen haben erhebliche negative Folgen auf das Leben der betroffenen Frauen und führen oft zu einer Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien, wurde zur Erfassung der Auswirkungen von Schmerzen auf die Aktivitäten der Studienteilnehmerinnen, die Schmerzdomäne des EHP-30 Fragebogens herangezogen. Aus der Erhebung geht hervor, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Schmerzen bzw. die Auswirkungen von Schmerzen auf Aktivitäten der Patientinnen signifikant und in erheblichem Ausmaß reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Auf der von 0 (bester Gesundheitszustand) bis 100 (schlechtester Gesundheitszustand) reichenden Gesamtskala der Schmerzdomäne, betrug der mittlere Behandlungsunterschied zu Monat 6 zwischen den Studienarmen 16 Skalenpunkte. Im Vergleich zum Kontrollarm war die Reduktion der Auswirkungen von Schmerzen auf die Aktivitäten der Studienteilnehmerinnen nicht nur zu Monat 6, sondern auch bereits zu Monat 3 in klinisch relevantem Ausmaß signifikant

zugunsten der Behandlung mit Linzagolix. Zu Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 bewerteten die Patientinnen unter Behandlung mit Linzagolix die Auswirkungen von Schmerzen auf ihre Aktivitäten mit 11 Skalenpunkten und damit um 80 % geringer als zu Behandlungsbeginn (53 Skalenpunkte) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

PGI Fragebogen

Der PGI ist ein valides Erhebungsinstrument und wird in klinischen Studien regelmäßig zur Erfassung der eigenen Einschätzung des Gesundheitszustands durch die Studienteilnehmer eingesetzt.

In den zur Nutzenbewertung dargelegten Studien beantworteten die Patientinnen im Rahmen des *Patient Global Impression of Change* (PGIC) anhand einer 7-Punkte-Skala, inwieweit sich ihre Endometriose-bedingten Symptome im Vergleich zum Beginn der Studie verändert hatten. Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen ihre Endometriose-bedingten Symptome als sehr viel besser (-3 Punkte) oder viel besser (-2 Punkte) bewerten, signifikant und in erheblichem Ausmaß erhöht. Der Wirkeintritt von Linzagolix erfolgt schnell und der Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten nimmt über die Behandlungsdauer sowohl für die Wahrnehmung „sehr viel besser“ als auch für die Wahrnehmung „sehr viel besser“ und „viel besser“ insgesamt noch weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 war zu Monat 6 die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin ihre Symptome als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ einschätzte bei Behandlung mit Linzagolix (78 % der Patientinnen) mehr als doppelt so hoch wie im Kontrollarm (37 % der Patientinnen). Der Behandlungseffekt war auch schon nach 3 Monaten statistisch signifikant. Nach 12 Monaten unter Behandlung mit Linzagolix stieg der Anteil der Patientinnen mit einer Einschätzung ihrer Symptome als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ weiter auf 86 %.

Zudem wurden die Patientinnen sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf gebeten mittels *Patient Global Impression of Severity - monthly recall* (mPGIS) ihre Endometriose-bedingten Symptome in den letzten 28-Tagen anhand einer 5-Punkte-Skala einzuschätzen. Die in diesem Dossier dargestellten Studien zeigen, dass Linzagolix die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Verbesserung um mehr als einen Punkt im mPGIS signifikant erhöht. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 war zu Monat 6 die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin ihre Symptome um ≥ 1 Punkt besser einschätzte als zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm um 22 % größer als im Kontrollarm. Der Behandlungseffekt war auch bereits zu Monat 3 statistisch signifikant. Zu Monat 12 der Behandlung wurde für 88 % der Patientinnen, die mit Linzagolix behandelt wurden, eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

PROMIS Fatigue – Short Form 6a

Fatigue zählt zu den regelmäßig auftretenden und belastenden Beschwerden bei einer Erkrankung an Endometriose. Mit Hilfe des validen und regelmäßig eingesetzten Fragebogens *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* konnten die Patientinnen in den vorliegenden Studien ihre Fatigue in 6 Items auf 5-Punkte-Skalen einschätzen. Die Gesamtskalenspannweite erstreckt sich somit von 6 bis 30. Die Behandlung mit Linzagolix führt zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Fatigue. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und nimmt über die Behandlungsdauer weiter zu.

Während die Einschätzung der Fatigue durch die Patientinnen zu Beginn der Studie EDELWEISS 3 in beiden Studienarmen vergleichbar bei etwa 20 Skalenpunkten lag, war sie zu Monat 6 im Behandlungsarm mit Linzagolix im Mittel um 6,6 Punkte und im Kontrollarm im Mittel um 3,9 Punkte geringer als zur Baseline und damit unter Linzagolix statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert. Der Behandlungseffekt war bereits zu Monat 3 statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix. Zu Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 vergaben die Patientinnen unter Behandlung mit Linzagolix im Mittel nur noch 12,2 Skalenpunkte als Einschätzung ihrer Fatigue (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9).

PSIQ/SSIQ

Grundsätzlich kommen zur Behandlung der Endometriose alternativ zu oder in Ergänzung zu medikamentösen Behandlungsoptionen verschiedene invasive, chirurgische Behandlungen in Frage. Die Entscheidung zu einer schmerzhaften, risikobehafteten operativen Maßnahme ist unmittelbar patientenrelevant. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien, wurden die Fragebögen PSIQ und SSIQ zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung/Inbetrachtziehung einer laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose verwendet. Die Fragebögen bestehen jeweils aus einer Frage mit einer möglichen Bewertung von 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr wahrscheinlich).

Bei der Anwendung des PSIQ wurde das medizinische Fachpersonal gefragt, wie wahrscheinlich eine Empfehlung zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose dieser Patientin ist, wenn die Symptome der Betroffenen so bleiben, wie sie sind. Die Studie EDELWEISS 3 zeigt, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung des medizinischen Fachpersonals zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose im Vergleich zum Kontrollarm signifikant verringert. Die Ergebnisse der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 zeigen, dass diese Empfehlungswahrscheinlichkeit bis Monat 12 der Behandlung mit Linzagolix weiter abnimmt.

Bei der Anwendung des SSIQ wurde die Patientin selbst gefragt, wie wahrscheinlich es ist, dass eine laparoskopische Operation zur Behandlung der Endometriose in Betracht gezogen wird, wenn die Symptome so bleiben, wie sie sind. Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit, dass eine laparoskopische Operation zur Behandlung der Endometriose durch die Patientin in Betracht gezogen wird, im Vergleich zum Kontrollarm signifikant reduziert. Die Veränderung im SSIQ

im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich einer reduzierten durch die Patientin bewerteten Inbetrachtziehung einer laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose nimmt über die Behandlungsdauer zu (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

EQ-5D VAS

Die visuelle Analogskala des EQ-5D wird regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren in der Kategorie Morbidität zur Bewertung des Gesundheitszustandes herangezogen. Die EQ-5D VAS umfasst 20 cm mit einer Spanne von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix den Gesundheitszustand erhoben anhand der EQ-5D VAS signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß steigert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich einer Verbesserung des Gesundheitszustands nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

So lag die Einschätzung des Gesundheitszustandes zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 im Linzagolix-Arm im Mittel um 9 Skalenpunkte höher als im Kontrollarm. Der signifikante Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix zeigte sich auch bereits zu Monat 3. Von der Baseline (Behandlungsbeginn) bis Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6, stieg die Einschätzung des Gesundheitszustandes der Patientinnen, die mit Linzagolix behandelt wurden, um 18 Skalenpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags

Endometriose-bedingten Schmerzen führen oft zu einer Reduktion der Alltagsaktivitäten der betroffenen Frauen. Im Rahmen der dargestellten Studien bewerteten die Studienteilnehmerinnen täglich auf einer NRS von 0 (keine Schwierigkeiten) bis 10 (Unfähigkeit zur Bewerkstelligung von Alltagsaktivitäten), ob in den letzten 24 Stunden Schwierigkeiten bei der Bewerkstelligung der täglichen Aktivitäten auftraten. Die vorgelegten Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß verbessert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die Verringerung der Schwierigkeiten bei der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags verbessert sich über die Behandlungsdauer weiter.

Die Patientinnen bewerteten ihre Fähigkeit zur Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 im Linzagolix-Arm im Mittel um 3 Skalenpunkte besser als zu Studienbeginn und damit einen Skalenpunkt besser als im Kontrollarm. Der signifikante Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix zeigte sich auch bereits zu Monat 3. Von der Baseline (Behandlungsbeginn) bis Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 verbesserte sich die Bewerkstelligung der Aktivitäten des Alltags unter Behandlung mit Linzagolix um 4 Skalenpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)

Die Endometriose-bedingten Schmerzen und Blutungssymptomatik haben erhebliche negative Folgen auf das Leben der betroffenen Frauen. Sie führen oft zu einer Reduktion der Alltagsaktivitäten einschließlich beruflicher, sozialer und sportlicher Aktivitäten (12-14). Die Verringerung der Alltagsaktivitäten und die zusätzliche Verschlechterung der sozialen Funktionsfähigkeit können zu einer sozialen Isolation mit negativen Folgen für die psychische Gesundheit führen (15). Als Folge von Dyspareunie unterbrechen und/oder vermeiden viele betroffene Frauen Geschlechtsverkehr (11). Weiterhin haben Frauen mit Dyspareunie ein erhöhtes Risiko für Angstzustände und Depressionen (16), also ein stark beeinträchtigtes emotionales Wohlbefinden und Selbstbild. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden zur Erfassung der Auswirkungen von Endometriose auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Funktionsdomänen Kontrolle und Selbstbestimmung, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung, Selbstbild und sexuelle Beziehung des EHP-30 Fragebogens herangezogen. Insgesamt zeigen die Studien, dass eine Behandlung mit Linzagolix die verschiedenen Funktionsdomänen signifikant und zum Großteil auch in klinisch relevantem Ausmaß verbessert. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Ebene der einzelnen Domänen nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Auf der von 0 (bester Gesundheitszustand) bis 100 (schlechtester Gesundheitszustand) reichenden Gesamtskala der jeweiligen Domänen, betrug der mittlere Behandlungsunterschied in der Studie EDELWEISS 3 zu Monat 6 zwischen den betrachteten Studienarmen für die Domäne Kontrolle und Hilflosigkeit 16 Skalenpunkte und für die Domäne Soziale Unterstützung 12 Skalenpunkte. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich für diese Domänen damit ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in beträchtlichem Ausmaß zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix. Für die Domänen emotionales Wohlbefinden und Selbstbild ergibt sich zu Monat 6 zwischen den betrachteten Studienarmen ein Behandlungsunterschied von etwa 10 Skalenpunkten bzw. 11 Skalenpunkten. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich für diese Domänen damit ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in geringem Ausmaß zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix. In der Domäne sexuelle Beziehung zeigt sich zu Monat 6 mit einem Behandlungsunterschied von 6 Skalenpunkten ebenfalls ein signifikanter Effekt zwischen den betrachteten Studienarmen. Das Ausmaß der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde von den Patientinnen zu Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 in den jeweiligen Funktionsdomänen nochmal besser als zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2).

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie EDELWEISS 3 traten in Bezug auf UE – Gesamtraten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten oder zuungunsten von Linzagolix auf. In den Studien EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 sind diesbezüglich keine numerischen Auffälligkeiten festzustellen.

Für die Studie EDELWEISS 3 und die Studie EDELWEISS 6 trat bei den schweren UE und schwerwiegenden UE kein PT oder SOC in Häufigkeiten von $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe auf. In der Studie EDELWEISS 2 traten keine schwerwiegenden UE auf, jedoch wurden für 2 Patientinnen (7,4 %) im Kontrollarm schwere UE dokumentiert. Bei einer Patientin wurde ein schweres Ereignis des PT Abszess an Gliedmaßen und bei einer Patientin ein schweres Ereignis des PT starke Menstruationsblutung und des PT Dysmenorrhoe festgestellt. Unter Behandlung mit Linzagolix traten in der Studie EDELWEISS 2 keine schweren UE auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsbegründenden Studien EDELWEISS 3 wurde in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt.

Aufgrund der unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten der Endometriose liefert der in der zulassungsrelevanten Studie EDELWEISS 3 untersuchte Vergleich mit Placebo relevante Evidenz gegenüber einer nach wie vor vorkommenden fehlenden adäquaten Therapieoption. Der Auslass einer aktiven Therapie in der vorliegenden stets behandlungsbedürftigen Indikation stellt jedoch keine adäquate Option als zVT dar (1).

Daher wird basierend auf den Ergebnissen der Studie EDELWEISS 3 nachfolgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet. Gleichwohl wird die vorliegende Evidenz gegenüber Placebo supportiv herangezogen, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix zu bewerten (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die EDELWEISS 3 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
I. Morbidität			
Reduktion der Dysmenorrhoe			erheblich
Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe	Monat 3	RR: 2,88 [2,16; 3,85] p<0,0001	erheblich
	Monat 6	RR: 3,78 [2,74; 5,21] p<0,0001	
Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen			erheblich
Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen	Monat 3	RR: 1,47 [1,11; 1,94] p=0,0026	erheblich
	Monat 6	RR: 1,37 [1,09; 1,73] p=0,0024	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes			gering
Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -1,19 [-1,70; -0,68] p<0,0001 Hedges' g: -0,52 [-0,74; -0,29]	gering
Reduktion der Dyschezie			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -0,57 [-1,01; -0,14] p=0,0098 Hedges' g: -0,29 [-0,51; -0,07]	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Reduktion der Dyspareunie			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert ^a	Monat 6	LSMD: -0,20 [-0,46; 0,07] p=0,184	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen			beträchtlich
Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen	Monat 6	Rate Ratio: 0,38 [0,29; 0,51] p<0,0001	beträchtlich
EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)			erheblich
Veränderung in der Schmerz- domäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -16,15 [-20,68; -11,62] <0,0001 Hedges' g: -0,83 [-1,07; -0,58]	erheblich
PGI Fragebogen			beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von - 3 oder -2 Punkten	Monat 6	RR: 2,10 [1,67; 2,64] p<0,0001	erheblich
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS	Monat 6	RR: 1,22 [1,05; 1,41] p=0,0005	gering
PROMIS Fatigue – Short Form 6a			gering
Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -2,70 [-4,04; -1,37] p<0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,70; -0,23]	gering
PSIQ/SSIQ			gering
PSIQ ^a	Monat 6	LSMD: -0,7 [-1,3; -0,1] 0,017	gering
SSIQ ^a	Monat 6	LSMD: -0,9 [-1,6; -0,2] 0,005	
EQ-5D VAS			gering
Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: 9,22 [4,27; 14,17] p=0,0003 Hedges' g: 0,43 [0,20; 0,66]	gering

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
II. Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags			gering
Veränderung in der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -1,06 [-1,56; -0,56] p<0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,69; -0,25]	gering
EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)			gering bis beträchtlich
Kontrolle und Hilfllosigkeit	Monat 6	LSMD: -15,75 [-21,21; -10,30] p<0,0001 Hedges' g: -0,67 [-0,91; -0,43]	beträchtlich
Emotionales Wohlbefinden	Monat 6	LSMD: -9,50 [-14,56; -4,45] p=0,0003 Hedges' g: -0,44 [-0,67; -0,20]	gering
Soziale Unterstützung	Monat 6	LSMD: -12,14 [-17,38; -6,90] p<0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,77; -0,30]	beträchtlich
Selbstbild	Monat 6	LSMD: -11,13 [-16,45; -5,81] p<0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,72; -0,25]	gering
Sexuelle Beziehung	Monat 6	LSMD: -6,42 [-12,63; -0,21] p=0,0427 Hedges' g: -0,26 [-0,51; -0,01]	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
III. Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Jegliche UE	Monat 6	RR: 1,21 [0,98; 1,50] p=0,0757	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
Schwere UE	Monat 6	RR: 1,50 [0,25; 8,86] p=0,6527	
Schwerwiegende UE	Monat 6	RR: 5,00 [0,24; 103,34] p=0,1567	
UE, die zum Therapieabbruch führen	Monat 6	RR: 1,25 [0,34; 4,57] p=0,7357	
<p>a: Basierend auf den Analysen des CSR ist das 97,5 %-KI angegeben.</p> <p>Ergebnisse zur Wirksamkeit beruhen auf dem FAS. Ergebnisse zur Sicherheit beruhen auf dem SAF. Ein RR > 1 zeigt bei Wirksamkeitseindpunkten einen Vorteil Linzagolix an. Bei Sicherheitseindpunkten zeigt ein RR < 1 einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: CSR: <i>Clinical Study Report</i>; EHP-30: <i>Endometriosis Health Profile-30</i>; EQ-5D: <i>EuroQol 5 Dimension questionnaire</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mPGIS: <i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PROMIS: <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System</i>; PSIQ: <i>Physician Surgery Intention Question</i>; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SSIQ: <i>Subject Surgery Intention Question</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.</p> <p>Quelle: (2, 17)</p>			

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer Rezeptorantagonist des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (*Gonadotropin-Releasing-Hormone*, GnRH) und wird bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, eingesetzt. Die symptomatische Endometriose ist eine chronische, hormonabhängige und dauerhaft behandlungsbedürftige Erkrankung mit sehr individueller Krankheitsausprägung und Prognose (18). Deshalb sollte der Therapieansatz auf eine langfristige Symptomkontrolle ausgelegt sein und patientenindividuell neben der Art und Schwere der Symptome, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde und bereits erfolgter Vortherapien insbesondere die Nebenwirkungsprofile und Sicherheitsrisiken sowie die Präferenz der betroffenen Patientinnen berücksichtigen (19, 20).

Mit Linzagolix ist nun ein weiterer GnRH-Rezeptorantagonist zur Behandlung der vortherapierten Endometriose zugelassen, welcher seit September 2024 bereits zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome auf dem deutschen Markt erhältlich ist (21). Linzagolix trägt als neuer GnRH-Rezeptorantagonist in Kombination mit einer ABT zur Sicherstellung der Verfügbarkeit einer langfristig wirksamen medikamentösen Therapieoption für alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer langfristig behandlungsbedürftigen Erkrankung und einer nur begrenzten Verfügbarkeit langfristig einsetzbarer, sicherer und wirksamer medikamentöser Therapieoptionen von großer therapeutischer Bedeutung. Linzagolix stellt somit eine relevante, dringend benötigte medikamentöse Therapiealternative zur Behandlung der vortherapierten Endometriose dar, die sicherstellt, dass insbesondere Patientinnen, die zuvor nicht mehr oder nur noch bedingt durch medikamentöse Therapien adressiert werden konnten, eine weitere langfristig einsetzbare medikamentöse Option erhalten können. Die Notwendigkeit belastender und wiederkehrender, invasiver chirurgischer Eingriffe als derzeit gängigem Behandlungsstandard kann dadurch verhindert werden.

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

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT, eine patientenindividuelle Therapie bestehend aus medikamentösen und operativen Behandlungen, adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsrelevante Studie EDELWEISS 3 ermöglicht durch ihren Placebo-Arm jedoch einen Vergleich mit einer in der Behandlungsrealität der Endometriose nach wie vor vorkommenden fehlenden adäquaten Therapieoption, auch wenn der Auslass einer aktiven Therapie in dieser behandlungsbedürftigen Indikation keine adäquate Option als zVT darstellt (1).

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung relevante und betrachtete Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung und Fachinformation von Yselty® an Endometriose erkrankte erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde (21).

Intervention

Die zu bewertende Intervention stellt die tägliche orale Behandlung mit Linzagolix dar. Gemäß der Fachinformation von Yselty® wird eine Dosierung von 200 mg Linzagolix mit einer hormonellen ABT empfohlen (21).

Vergleichstherapie

Der G-BA bestimmte im Rahmen eines Beratungsgespräches am 25.09.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) die folgende zVT für Linzagolix für das vorliegende Anwendungsgebiet, der „symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose“ (1):

- *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*

Theramex stimmt grundsätzlich der Festlegung der zVT als „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde“ unter Auswahl medikamentöser und operativer Therapieoptionen zu.

Einzelne vom G-BA benannte Therapieoptionen spielen, wenn auch in Einzelfällen in Frage kommend, aufgrund von Einschränkungen und Limitation im vorliegenden Anwendungsgebiet, *einer zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelten Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter*, in der klinischen Praxis jedoch eine untergeordnete Rolle und sind in der patientenindividuellen Gewichtung der gesamtheitlichen Betrachtung der zVT entsprechend einzuordnen (siehe Modul 3B Abschnitt 3.1).

In den zulassungsrelevanten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 ist durch den Vergleich mit Placebo (EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2) bzw. durch das Studiendesign ohne geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix (EDELWEISS 6) formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich (siehe Kapitel 4.3.1.2.1 sowie Anhang 4-E). Durch die eindeutige Behandlungsbedürftigkeit der Patientinnen mit Endometriose-assoziierten Symptomen, stellt der Auslass einer aktiven Therapie keine adäquate Option in der klinischen Realität dar und wird daher auch aus Sicht des G-BA nicht als zVT betrachtet (1). Anhand der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Eine supportive Darstellung des medizinischen Nutzens von Linzagolix gegenüber dem Placebo-Arm soll, gemäß den methodischen Vorgaben des G-BA und den allgemeinen Methoden des IQWiG, das Ausmaß des Behandlungsvorteils von Linzagolix gegenüber einem abwartenden Vorgehen quantifizieren.

Endpunkte

Die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens erfolgt gemäß VerFO des G-BA (22) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit (Nebenwirkungen). Todesfälle wurden nicht als separater Mortalitäts-Endpunkt erhoben, sind jedoch als Rate fataler unerwünschter Ereignisse innerhalb der Sicherheit und Verträglichkeit in der Erfassung enthalten.

Morbidität

- Reduktion der Dysmenorrhoe
- Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen
- Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes
- Reduktion der Dyschezie
- Reduktion der Dyspareunie
- Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen
- EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)
- PGI-Fragebogen
- PSIQ/SSIQ
- PROMIS Fatigue – Short Form 6a
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags
- EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)
- Gesundheitsbezogene Produktivität

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse

Der klinisch relevante Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird ergänzend dargestellt, um die Aussagen zum medizinischen Nutzen in der Gesamtschau zu unterstützen. Eine detaillierte Beschreibung der Validität und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt. Eine Beschreibung der Operationalisierung der Analysen zu den dargestellten Endpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.4 und Abschnitt 4.3.1.3.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird ausschließlich die bestverfügbare Evidenz in Form randomisierter kontrollierter Studien (RCT) der Evidenzstufe Ib berücksichtigt. Zur supportiven Darlegung des medizinischen Nutzens von Linzagolix wird primär die zulassungsrelevante randomisiert kontrollierte Studie EDELWEISS 3 herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Die Studie EDELWEISS 6 stellt die Erweiterungsstudie der Placebo-kontrollierten Studie EDELWEISS 3 dar. Da die Studie EDELWEISS 6 keine geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix aufweist, d. h. keine fortlaufende Placebo-Kontrolle umfasst, wird diese Studie ausschließlich ergänzend deskriptiv dargestellt, um eine weiterführende Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Linzagolix bis zum Monat 12 zu ermöglichen. Aufgrund der vorzeitigen Beendigung und der unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in den Studienarmen wurden in der Studie EDELWEISS 2 ausschließlich deskriptive Analysen der Sicherheitsendpunkte durchgeführt. Die Ergebnisse der erhobenen Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 2 werden ergänzend deskriptiv zu den Sicherheitsendpunkten der Studie EDELWEISS 3 dargestellt, um eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen. Die Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 2 (EDELWEISS 5) wird im vorliegenden Dossier nicht weiter berichtet, da aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Hauptstudie EDELWEISS 2 und der dementsprechend unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in dieser Studie, lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT weiterbehandelt wurden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Linzagolix

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion direkt-vergleichender klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix gegenüber der zVT

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Behandlung mit Linzagolix (200 mg mit ABT) gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	<p>Patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dienogest • GnRH-Rezeptoragonisten (<i>Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin, Nafarelin, Buserelin</i>) • Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat • Operativen Maßnahmen <p>mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Interventions- bzw. Kontrollarm. Anwendung und Dosierungen entsprechend der jeweiligen Fachinformation im relevanten Anwendungsgebiet.</p>	Abweichende Vergleichstherapie
E4/A4	Endpunkte	<p>Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; GnRH: *Gonadotropin-Releasing Hormone*; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; z. B.: zum Beispiel.

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien*Patientenpopulation E1/A1*

Gemäß der Fachinformation sollen im hier vorliegenden Dossier nur Studien herangezogen werden, deren Patientenpopulation dem Anwendungsgebiet von Linzagolix entspricht.

Intervention E2/A2

Die Verabreichung und Dosierung von Linzagolix muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen.

Vergleichstherapie E3/A3

Der Komparator muss in den einzuschließenden Studien der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen. Die Verabreichung und Dosierung der medikamentösen Optionen der patientenindividuellen zVT muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der jeweiligen Fachinformationen entsprechen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn soll entsprechend des Beratungsgesprächs am 25.09.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1).

Endpunkte E4/A4

Im hier vorliegenden Dossier sollen nur Studien berücksichtigt werden, in deren Rahmen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde.

Studientypen E5/A5

Die Nutzenbewertung soll auf Basis der bestverfügbaren klinischen Evidenz erfolgen. Daher sollen, falls möglich, ausschließlich RCT zur Bewertung des Zusatznutzens der Therapie mit Linzagolix berücksichtigt werden.

Publikationstyp E6/A6

Die Publikation muss die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse und des Verzerrungspotenzials der Studie zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerFO (22)). Es werden ausschließlich Studien berücksichtigt, für die Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern vorliegen.

Studiendauer E7/A7

Da es sich in der hier vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt, werden nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Grundlage für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

In den zulassungsrelevanten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 ist durch den Vergleich mit Placebo (EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2) bzw. durch das Studiendesign ohne geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix (EDELWEISS 6) formal kein Vergleich gegenüber der im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zVT möglich (siehe Kapitel 4.3.1.2.1 sowie Anhang 4-E). Anhand der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 soll daher der Datenbeschreibung folgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden.

Um dennoch einen vollständigen Studienpool für die Bewertung eines Zusatznutzens für Linzagolix zu gewährleisten, wird im Rahmen der Informationsbeschaffung geprüft, ob sich andere kontrollierte, randomisierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs über einen Brückenkompator in diesem Anwendungsgebiet identifizieren lassen. Die Kriterien für den Einschluss einer Studie für einen indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-6 für Studien mit Linzagolix und in Tabelle 4-7 für Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT dargestellt.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Behandlung mit Linzagolix (200 mg mit ABT) gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3/A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; z. B: zum Beispiel.

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit Linzagolix für die Durchführung eines indirekten Vergleichs entspricht bis auf E3/A3 der Suche für direkte Vergleiche (siehe Tabelle 4-5 und zugehörige Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien).

Vergleichstherapie E3/A3

Im Rahmen der Identifikation von relevanten Studien für einen indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT wird keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie vorgenommen, um Brückenkomparatoren, die für einen potenziellen indirekten Vergleich in Frage kommen, zu identifizieren.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs

Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1/A1	Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, entsprechend der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Intervention 	Abweichende Patientenpopulation
E2/A2	Intervention	Patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> Dienogest GnRH-Rezeptoragonisten (<i>Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin, Nafarelin, Buserelin</i>) Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat Operativen Maßnahmen 	Abweichende Intervention

Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		mit Zuteilung der patientenindividuell ausgewählten Therapie vor Randomisierung in Interventions- bzw. Kontrollarm. Anwendung und Dosierungen entsprechend der jeweiligen Fachinformation im relevanten Anwendungsgebiet.	
E3/A3	Vergleichstherapie	Placebo oder Linzagolix (75 mg) ^a	Abweichende Vergleichstherapie
E4/A4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit. Patientenrelevante Endpunkte müssen für die Eignung zu einem indirekten Vergleich vergleichbar zu den patientenrelevanten Endpunkten in den verfügbaren Placebo-kontrollierten Linzagolix-Studien sein.	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
E5/A5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp (z. B. präklinische Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Reviews, Beobachtungsstudien)
E6/A6	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Abweichender Publikationstyp (z. B. keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch)
E7/A7	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen	Kürzere Studiendauer

a: Im Rahmen der Recherche nach RCT mit Linzagolix, die grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT in Frage kommen, wurden die zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 identifiziert. Weiterhin wurde die Erweiterungsstudie der EDELWEISS 3, Studie EDELWEISS 6, identifiziert, die wie auch die vorbenannten Hauptstudien, die relevante Intervention Linzagolix (200 mg + ABT) umfasst. Unter Berücksichtigung der identifizierten Studien und darin enthaltenen Studienarme stellen sowohl Placebo als auch Linzagolix 75 mg potentiell relevante Brückenkomparatoren für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar. Die Verwendung des Einschlusskriteriums E3 als „Placebo“ oder „Linzagolix (75 mg)“ erfolgt im Kontext der im Anhang 4-A separat dargelegten Suchstrategien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo bzw. Linzagolix (75 mg) (vgl. Anhang 4-A2).

Abkürzungen: GnRH: *Gonadotropin-Releasing-Hormone*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs*Patientenpopulation E1/A1*

Für einen indirekten Vergleich sollen nur Studien herangezogen werden, deren Patientenpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Linzagolix unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der verwendeten Studienmedikation der zVT entspricht.

Intervention E2/A2

Die Intervention muss in den einzuschließenden Studien der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen. Die Verabreichung und Dosierung der medikamentösen Optionen der patientenindividuellen zVT muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn soll entsprechend des Beratungsgesprächs am 25.09.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1).

Vergleichstherapie E3/A3

Im Rahmen der Recherche nach RCT mit Linzagolix für einen indirekten Vergleich wird Placebo oder Linzagolix (75 mg) als Brückenkompator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Entsprechend werden für die Identifikation von in Frage kommenden RCT für die zVT nur Studien berücksichtigt, die einen Studienarm mit Placebo oder Linzagolix (75 mg) aufweisen.

Die Verwendung des Einschlusskriteriums E3 als „Placebo“ oder „Linzagolix (75 mg)“ erfolgt im Kontext der im Anhang 4-A separat dargelegten Suchstrategien zur Selektion klinischer Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo bzw. Linzagolix (75 mg) (vgl. Anhang 4-A2).

Endpunkte E4/A4

Im hier vorliegenden Dossier sollen nur Studien berücksichtigt werden, in deren Rahmen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde. Dabei ist eine Vergleichbarkeit der erfassten patientenrelevanten Endpunkte mit denen aus den verfügbaren Placebo-kontrollierten Linzagolix-Studien erforderlich, um für die Prüfung der Machbarkeit eines indirekten Vergleichs in Frage zu kommen.

Studientypen E5/A5

Die Nutzenbewertung soll auf Basis der bestverfügbaren klinischen Evidenz erfolgen. Daher sollen, falls möglich, ausschließlich RCT zur Bewertung des Zusatznutzens der Therapie mit Linzagolix berücksichtigt werden. Studien einer geringeren Evidenzstufe werden nicht für die Durchführung eines indirekten Vergleichs herangezogen.

Publikationstyp E6/A6

Die Publikation muss die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse und des Verzerrungspotenzials der Studie zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerFO (22)). Für einen indirekten Vergleich werden ausschließlich Studien berücksichtigt, für die Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern vorliegen.

Studiendauer E7/A7

Da es sich in der hier vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt, werden nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Grundlage für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien, die einen Vergleich der Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) und der von dem G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches am 25.09.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) bestimmten zVT (1), einer *patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von:*

- *Dienogest*
- *GnRH-Rezeptoragonisten (Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin, Nafarelin, Buserelin)*
- *Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat*
- *Operativen Maßnahmen,*

im vorliegenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, ermöglichen.

Als in der symptomatischen Behandlung der Endometriose bedeutsame, im Rahmen der GKV erbringbare, nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen operative Verfahren wie die vollständige oder teilweise Resektion/Exzision der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Endometrioseläsionen, eine Hysterektomie oder eine Zystektomie der Endometriome in Frage (1).

Im Rahmen dieses Beratungsgespräches formulierte der G-BA zudem folgende Anforderungen an eine der Nutzenbewertung zugrunde zu legenden Studie:

„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 Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen“ (1).

Daher wurde die Suche nach publizierten Ergebnissen zu relevanten randomisierten kontrollierten Studien zunächst auf die Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) im Anwendungsgebiet Endometriose eingeschränkt (siehe Anhang 4-A1). Anschließend wurden die Suchtreffer manuell hinsichtlich eines möglichen Vergleiches mit den Behandlungsoptionen der als patientenindividuellen Therapie bestimmten zVT geprüft. Die Verabreichung und Dosierung der medikamentösen Optionen der patientenindividuellen zVT muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn soll entsprechend des Beratungsgesprächs am 25.09.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). Weitere Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für die manuelle Sortierung der Suchtreffer sind in Tabelle 4-5 gelistet.

Zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden und sich über einen Brückenkomparator für die Durchführung eines indirekten Vergleichs eignen, wurde eine zweite bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (siehe Anhang 4-A2). Im Rahmen der Identifikation relevanter Studien mit Linzagolix für einen indirekten Vergleich wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie vorgenommen, um Brückenkomparatoren, die für einen potenziellen indirekten Vergleich in Frage kommen, zu identifizieren. Im Rahmen dieser Recherche wurde Placebo als auch Linzagolix in der Dosierung von 75 mg als Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Folglich muss die Intervention in den einzuschließenden RCT für die zVT der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen und Placebo oder Linzagolix in der Dosierung von 75 mg als Vergleichstherapie herangezogen werden. Die Verabreichung und Dosierung der medikamentösen Optionen der patientenindividuellen zVT muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Intervention zu Studienbeginn soll entsprechend des Beratungsgesprächs am 25.09.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). Weitere Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für die nachfolgende manuelle Sortierung der Suchtreffer sind in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 gelistet.

Beide Recherchen erfolgten am 30.10.2024. Nach Maßgabe der Modulvorlage des G-BA wurden die Suchen in den Literaturlieferanten Medline und Embase über die Suchoberfläche ProQuest/Dialog sowie in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche *Cochrane Library* durchgeführt.

Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Zur Erfüllung der Ziele der jeweiligen Recherchen, wurden die Suchstrategien durch Verwendung einer Sammlung verwandter Suchbegriffe für jede Datenbank angepasst. Es wurde jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern verwendet. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt. Anhang 4-C enthält die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), [EU Clinical Trials Register \(EU-CTR\)](http://www.clinicaltrialsregister.eu), www.clinicaltrialsregister.eu), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal \(ICTRP Search Portal\)](http://www.ictcp.org), Suchportal der WHO, [Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency \(<https://clinicaldata.ema.europa.eu>\)](http://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien für die Nutzenbewertung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben der Modulvorlage des G-BA durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien, die einen Vergleich der Behandlung mit Linzagolix (Yselty®) und der von G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 25.09.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-183) bestimmten zVT ermöglichen und folgte der gleichen Rationalen wie die bibliografische Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2).

Eine erste Registersuche diente der Identifikation von relevanten randomisierten kontrollierten Studien mit der Intervention Linzagolix (Yselty®) gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT (siehe Anhang 4-B1). Zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden und sich über einen Brückenkomparator für die Durchführung eines indirekten Vergleichs eignen, wurde eine zweite Registersuche durchgeführt (siehe Anhang 4-B2). Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für die nachfolgende manuelle Sortierung der Suchtreffer sind in Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7 gelistet.

Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 06.11.2024 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind in Anhang 4-D dargestellt.

Für *Clinical Data* (Suchportal der European Medicines Agency) und das AMIS wurde eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden am 18.11.2024 durchgeführt. Hierzu wurde nach den Schlagworten „EDELWEISS“,

„NCT03992846“, „NCT03986944“ „NCT04335591“ (*Clinical Data*) bzw. „Linzagolix“ und „Yselty“ (AMIS) gesucht, um weitere Einträge zu den zuvor als potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet identifizierten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 2 und EDELWEISS 6 zu finden. Die in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche ebenfalls als potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet identifizierte Studie EDELWEISS 5 (NCT04372121), wurde aufgrund der unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen (lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT) und fehlender Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten, nicht weiter betrachtet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 18.11.2024 wurde auf der Website des G-BA eine Suche durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen. Hierzu wurde nach den Schlagworten „EDELWEISS“, „NCT03992846“, „NCT03986944“, „NCT04335591“ bzw. „Linzagolix“ und „Yselty“ gesucht, um weitere Einträge zu den zuvor als potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet identifizierten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 2 und EDELWEISS 6 zu finden. Die in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche ebenfalls als potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet identifizierte Studie EDELWEISS 5 (NCT04372121), wurde aufgrund der unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen (lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT) und fehlender Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten, nicht weiter betrachtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Suchtreffer der systematischen Literaturrecherche wurden gesammelt abgelegt und doppelte Einträge wurden entfernt. Anschließend wurden sie hinsichtlich ihrer potenziellen Relevanz für die Nutzenbewertung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet mittels der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) in mehreren Schritten selektiert: Zunächst wurden Einträge ausgeschlossen, bei denen eine Relevanz bereits über den Titel und Abstract eindeutig ausgeräumt werden konnte. Anschließend wurden Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, im Volltext gesichtet. Diese Schritte wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine mögliche Abweichung der Einschätzung beider Personen wurde durch Diskussion geklärt, bis ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert werden konnte. Im Anschluss an das Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt. Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien sind in Anhang 4-C dargestellt. Der Auswahlprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die Suchtreffer aus der Registersuche wurden gesammelt abgelegt und von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien sortiert. Eine mögliche Abweichung der Einschätzung beider Personen wurde durch Diskussion geklärt, bis ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert werden konnte. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ist in Anhang 4-D dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA wird das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch eingeschätzt und in Anhang 4-E detailliert dargestellt (22, 23). Die Einschätzung liegt, wie in Anhang 4-E angegeben, dem Abgleich von Informationen aus dem Studienprotokoll, dem Statistischen Analyseplan, dem Studienbericht sowie Einträgen in Studienregistern zugrunde. Eine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.2.5.2.3.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der supportiv eingeschlossenen Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6, und EDELWEISS 2 werden gemäß den Vorgaben des G-BA im Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Studien EDELWEISS 3; EDELWEISS 6, und EDELWEISS 2 werden zudem nach den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E dargestellt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Studienprotokolle, Statistische Analysepläne sowie die jeweiligen Studienberichte herangezogen (2-10).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ableitung des medizinischen Nutzens von Linzagolix zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, erfolgt primär anhand der randomisierten, kontrollierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Studie EDELWEISS 3, unter Betrachtung von Linzagolix in der zugelassenen Dosierung (200 mg + ABT) gegenüber Placebo (2). Die Studie EDELWEISS 6 stellt die Erweiterungsstudie der Placebo-kontrollierten Studie EDELWEISS 3 dar (3). Da die Studie EDELWEISS 6 keine geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix aufweist, d. h. keine fortlaufende Placebo-Kontrolle, wird diese Studie ausschließlich ergänzend deskriptiv dargestellt, um eine weiterführende Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Linzagolix bis zum Monat 12 zu ermöglichen. Des Weiteren wird die Studie EDELWEISS 2 supportiv zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Linzagolix gegenüber dem Placebo-Arm dargestellt. Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie und der unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in den Studienarmen wurden in der Studie EDELWEISS 2 ausschließlich Sicherheitsendpunkte analysiert. Die Ergebnisse der erhobenen Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 2 werden ergänzend deskriptiv zu den

Sicherheitsendpunkten der Studie EDELWEISS 3 dargestellt, um eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen (4). Die Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 2 (EDELWEISS 5) wird im vorliegenden Dossier nicht weiter berichtet, da aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Hauptstudie EDELWEISS 2 und der dementsprechend unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in dieser Studie, lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT weiterbehandelt wurden. Tabelle 4-8 enthält eine Kurzübersicht der im Nutzendossier supportiv dargelegten Studien.

Tabelle 4-8: Kurzübersicht der supportiv dargelegten Studien

Studie	Studiendesign	Anzahl Patientinnen	Region	Studiendauer (Behandlung)
EDELWEISS 3	Phase III, RCT, doppelblind, parallel; Zuteilungsverhältnis 1:1:1 Wirksamkeit und Sicherheit Komparator: Placebo	Randomized Set, N = 486 Kontrollarm (N = 162) Linzagolix 75 mg (N = 162) Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162) FAS, N = 484 Kontrollarm (N = 162) Linzagolix 75 mg (N = 160) Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162) SAF, N = 484 Kontrollarm (N = 162) Linzagolix 75 mg (N = 160) Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Europa (Österreich, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Ungarn, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine, Großbritannien) Nordamerika (USA)	Behandlungsdauer: 6 Monate Follow-up: 6 Monate behandlungsfreie Nachbeobachtung <i>oder</i> Entscheidung zur Teilnahme an Erweiterungsstudie EDELWEISS 6
EDELWEISS 6	Phase III, RCT, doppelblind, prospektiv; Zuteilungsverhältnis 1:1 für Patientinnen, die in der Hauptstudie (EDELWEISS 3) Placebo erhielten; Patientinnen, die in der Hauptstudie	TEAS, N = 353 Placebo → Linzagolix 75 mg (N = 57) Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT (N = 57) Linzagolix 75 mg (N = 118) Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Europa (Österreich, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine) Nordamerika (USA)	Behandlungsdauer: 6 Monate Follow-up: 6 Monate behandlungsfreie Nachbeobachtung.

Studie	Studiendesign	Anzahl Patientinnen	Region	Studiendauer (Behandlung)
	eine aktive Behandlung erhielten, setzten diese fort Wirksamkeit und Sicherheit	ESAF , N = 356 Placebo → Linzagolix 75 mg (N = 58) Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT (N = 57) Linzagolix 75 mg (N = 119) Linzagolix 200 mg + ABT (N = 122)		
EDELWEISS 2	Phase III, RCT, doppelblind, parallel; Zuteilungsverhältnis 1:1:1; Komparator: Placebo Sicherheit	Randomized Set , N = 85 Kontrollarm (N = 28) Linzagolix 75 mg (N = 28) Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29) SAF , N = 84 Kontrollarm (N = 27) Linzagolix 75 mg (N = 28) Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)	Nordamerika (USA, Kanada) (vorzeitige Beendigung der Studie)	Behandlungsdauer: 6 Monate Follow-up: 6 Monate behandlungsfreie Nachbeobachtung <i>oder</i> Entscheidung zur Teilnahme an Erweiterungsstudie EDELWEISS 5 ^a
<p>Für die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 wird im vorliegenden Nutzendossier ausschließlich Linzagolix in der zugelassenen Dosierung (200 mg + ABT) gegenüber Placebo betrachtet. Für die Studie EDELWEISS 6 wird im vorliegenden Nutzendossier ausschließlich Linzagolix in der zugelassenen Dosierung (200 mg + ABT) betrachtet, exklusive der Patientinnen, die in der vorangehenden Studie EDELWEISS 3 in den Placebo-Arm randomisiert und erst im Behandlungsverlauf der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 mit Linzagolix (200 mg + ABT) behandelt wurden.</p> <p>a: Die Studie EDELWEISS 5 ist eine Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 2, in welche lediglich Patientinnen eingeschlossen werden konnten, welche die 6-monatige Behandlungsphase der Hauptstudie EDELWEISS 2 abgeschlossen hatten. Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Hauptstudie EDELWEISS 2 und der dementsprechend unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen, kamen lediglich 30 Patientinnen insgesamt für die Weiterbehandlung in der EDELWEISS 5 in Frage. Lediglich 10 Patientinnen wurden mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung (200 mg + ABT) weiterbehandelt. Daher wird auf eine Beschreibung der Studie EDELWEISS 5 und Darstellung der Ergebnisse verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ESAF: <i>Extension Safety Analysis Set</i>; FAS: <i>Full-Analysis Set</i>; mg: Milligramm; N: Anzahl der Studienteilnehmerinnen in der Analyse-Population; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SAF: <i>Safety Analysis-Set</i>; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; USA: Vereinigte Staaten von Amerika. Quelle: (2-4, 24)</p>				

Die in den eingeschlossenen Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 zu Studienbeginn erhobenen demografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-9 aufgeführt. Die entsprechenden Baseline-Werte werden in dem dafür vorgesehenen Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Tabelle 4-9: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2

Charakteristikum	EDELWEISS 3, EDELWEISS 6, EDELWEISS 2
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Alter (Jahre)	Nicht kategorial
Ethnie (n, %)	Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen Asiatisch Schwarz oder afroamerikanisch Kaukasisch Andere Multiple
Ethnizität (n, %)	Hispanoamerikanisch oder Latino Nicht Hispanoamerikanisch oder Latino Keine Angabe
Gewicht (kg)	<i>Nicht kategorial</i>
BMI (kg/m ²)	<i>Nicht kategorial</i>
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Durchschnittliche Dauer des Menstruationszyklus (Tage)	<i>Nicht kategorial</i>
Durchschnittliche Anzahl von Tagen mit uterinen Blutungen (Tage) ^a	<i>Nicht kategorial</i>
Gesamt-Beckenschmerz VRS zur Baseline	<i>Nicht kategorial</i>
Dysmenorrhoe VRS zur Baseline	<i>Nicht kategorial</i>
Nicht-menstruelle Beckenschmerzen VRS zur Baseline	<i>Nicht kategorial</i>
Analgetikagebrauch an Blutungstagen zur Baseline (Anzahl an Tabletten/Tag)	<i>Nicht kategorial</i>
Analgetikagebrauch an blutungsfreien Tagen zur Baseline (Anzahl an Tabletten/Tag)	<i>Nicht kategorial</i>
Zeit seit dem ersten Aufsuchen einer medizinischen Diagnose/ Behandlung (Jahre)	<i>Nicht kategorial</i>
Zeit seit der ersten chirurgischen Diagnose (Jahre)	<i>Nicht kategorial</i>

Charakteristikum	EDELWEISS 3, EDELWEISS 6, EDELWEISS 2
Dyspareunie (n, %)	Ja Nein
Dyschezie (n, %)	Ja Nein
Dysurie (n, %)	Ja Nein
Aktuelle Adenomyose (n, %)	Ja Nein
Aktuelle rektovaginale Endometrioseknoten (n, %)	Ja Nein
Vorhandensein von mind. einem Ovarialendometrioseherd mit einem Durchmesser von 7 cm oder mehr (n, %)	Ja Nein
Dicke der Gebärmutter Schleimhaut (mm)	<i>Nicht kategorial</i>
Vorhandensein von Uterusmyomen (n, %)	Ja Nein
Linker Eierstock (n, %)	Normal Abnormal NCS Abnormal CS Nicht bewertbar
Rechter Eierstock (n, %)	Normal Abnormal NCS Abnormal CS Nicht bewertbar
Patientinnen mit mindestens einer vorherigen interventionellen/chirurgischen Behandlung ihrer Endometriose oder Endometriose-Symptome (n, %) ^{a,b}	Ja
<p>a: Zu diesem Charakteristikum wurden in der Studie EDELWEISS 6 keine Studiendaten erhoben.</p> <p>b: Zu diesem Charakteristikum wurden in der Studie EDELWEISS 2 keine Studiendaten erhoben.</p> <p>Abkürzungen: BMI: <i>Body Mass Index</i>; cm: Zentimeter; CS: <i>Clinically significant</i>; kg: Kilogramm; kg/m²: Kilogramm pro Quadratmeter; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patientinnen; NCS: <i>Not clinically significant</i>; VRS: Verbale Bewertungsskala.</p> <p>Quelle: (2-4)</p>	

4.2.5.2.2 Analysezeitpunkte

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 sind abgeschlossen. Die Studie EDELWEISS 2 wurde aufgrund der COVID-19 Pandemie vorzeitig beendet, sodass aus dieser Studie ausschließlich Daten zu Sicherheitsendpunkten von Linzagolix vorliegen. Die Analyse der Studiendaten erfolgte planmäßig getrennt nach Studienphasen. Für die drei Studien liegen Ergebnisse für die folgenden Analysezeitpunkte vor:

EDELWEISS 3

In der Studie EDELWEISS 3 wurde zu Monat 3 die präspezifizierte Analyse der co-primären Endpunkte der Reduktion der Dysmenorrhoe und Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen durchgeführt. Im Rahmen der sekundären Endpunkte wurden diese Analysen um Auswertungen zu jeder monatlichen Visite ergänzt. Die Auswertungen wurden vorgenommen, nachdem alle Patientinnen Monat 6 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten. Die Erhebungszeitpunkte der sekundären Endpunkte umfassten monatlich den Zeitraum von Monat 1 bis Monat 6. Die Analyse der sekundären Endpunkte wurde ebenfalls durchgeführt, nachdem alle Patientinnen den Monat 6 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten.

Die Sicherheitsendpunkte wurden von Tag 1 (Behandlungsbeginn) bis zum Monat 6 analysiert, nachdem alle Patientinnen Monat 6 abgeschlossen hatten. Im Studienbericht wurden die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse für den Zeitraum von Tag 1 (Behandlungsbeginn) bis Monat 6 bzw. im Fall des Behandlungsabbruchs bis zu dem Tag des Abbruchs dargestellt (+ 30 Tage Nachbeobachtung). Trat ein UE innerhalb der 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation oder dem Ende der Behandlungsphase auf und die Patientin wurde nicht in die Verlängerungsstudie aufgenommen, so wurde das UE im Behandlungszeitraum von Tag 1 bis Monat 6 gemeldet. Die Knochen-mineraldichte des Oberschenkelhalses, der gesamten Hüfte und der Lendenwirbelsäule wurde mittels einer Knochendichtemessung nach der DXA-Methode zu Behandlungsbeginn und in Monat 6 bestimmt. Die Hauptanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen den Monat 6 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten.

In Tabelle 4-10 sind für die Studie EDELWEISS 3 die Analysezeitpunkte der co-primären Endpunkte, sekundären Endpunkte und Sicherheitsendpunkte für die Behandlungsphase dargestellt.

Tabelle 4-10: Erhebungszeitpunkte der co-primären, sekundären und Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 3

Endpunkte der Studie EDELWEISS 3	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6
Primäre Responderanalyse zur Reduktion der Dysmenorrhoe*	-	-	•	-	-	-
Primäre Responderanalyse zur Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen*	-	-	•	-	-	-
Sekundäre Endpunkte	•	•	•	•	•	•
	Kontinuierlich von Tag 1 bis Monat 6 (+ 30 Tage Nachbeobachtung)					
Sicherheitsendpunkte	•					
<p>•: Erhebungszeitpunkt</p> <p>Die Auswertungen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten wurden vorgenommen, nachdem alle Patientinnen Monat 6 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten (Analysezeitpunkt).</p> <p>*Im Rahmen der sekundären Endpunkte wurden auch Responderanalysen zur Reduktion der Dysmenorrhoe und nicht-menstrueller Beckenschmerzen zu jeder monatlichen Visite erhoben. Die präspezifizierte Primäranalyse erfolgte zu Monat 3.</p>						

Für randomisierte Patientinnen, die die 6-monatige Behandlung abschlossen oder die Behandlung zwischen Monat 3 und Monat 6 abbrachen und in die behandlungsfreie Follow-up-Phase eintraten, erfolgte eine Erhebung der Endpunkte für weitere 6 Monate.

Im vorliegenden Nutzendossier werden für die Studie EDELWEISS 3 für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte Responderanalysen zu Monat 3 sowie Monat 6 und Kovarianzanalysen mit Veränderung von Behandlungsbeginn (Tag 1) zu Monat 3 sowie Monat 6 dargestellt. Die Analysen wurden anteilig post-hoc durchgeführt, um den statistischen Anforderungen des G-BA sowie des IQWiG Methodenpapiers (Version 7.0) zu entsprechen.

Zudem werden UE dargestellt, die unter Behandlung auftraten (*treatment-emergent adverse event*, TEAE). Als unter Behandlung auftretend gilt jedes UE, das bei oder nach der Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation auftrat, oder jedes Ereignis, das zu Studienbeginn vorhanden war, sich aber in seiner Intensität verschlechterte oder vom medizinischen Fachpersonal bis zum Ende der Studie als arzneimittelbedingt angesehen wurde. Die Erhebung erfolgte durchgängig im gesamten Studienverlauf bis Monat 6.

Für das behandlungsfreie Follow-up werden im vorliegenden Nutzendossier keine Daten berichtet.

EDELWEISS 6

In der Studie EDELWEISS 6 wurde die Analyse der co-primären Endpunkte zu Monat 12 durchgeführt. Die sekundären Endpunkte der Studie EDELWEISS 6 wurden für jeden Monat beginnend mit der Behandlungsfortführung in Monat 6 bis zum Monat 12 erhoben. Die Analyse der sekundären Endpunkte für die Studie EDELWEISS 6 wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen den Monat 12 nach Behandlungsbeginn (d. h. Tag 1 der Hauptstudie EDELWEISS 3), abgeschlossen hatten.

Der zeitliche Zusammenhang der Analysezeitpunkte der Studie EDELWEISS 3 und ihrer Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

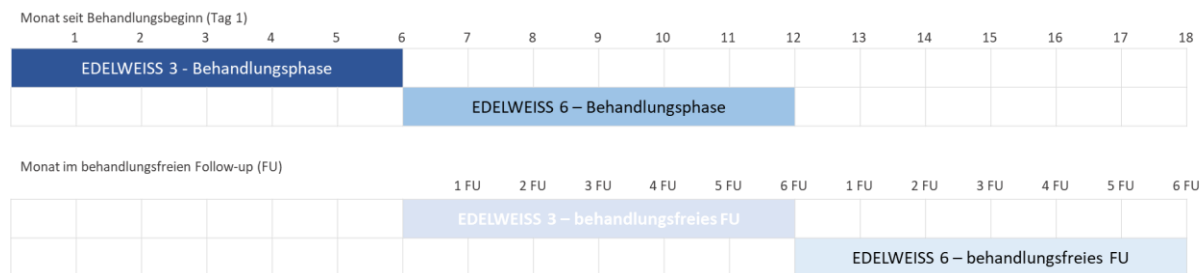


Abbildung 4-1: Zeitlicher Zusammenhang der Analysezeitpunkte der Studie EDELWEISS 3 und ihrer Erweiterungsstudie EDELWEISS 6

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse der Studie EDELWEISS 6 wurde für das SAF für den Zeitraum von Tag 1 der Hauptstudie EDELWEISS 3 bis zum Monat 12 der Studie EDELWEISS 6 durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen im Rahmen des SAF der Studie EDELWEISS 6 basieren somit auf aufgetretenen UE der Behandlungsphase der Studie EDELWEISS 3 sowie der Behandlungsphase der Studie EDELWEISS 6. Die Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses, der gesamten Hüfte und der Lendenwirbelsäule wurde mittels einer Knochendichtemessung nach der DXA-Methode zu Behandlungsbeginn, in Monat 9 (falls erforderlich) sowie in Monat 12 durchgeführt. Die Hauptanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen den Monat 12 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten.

In Tabelle 4-11 sind für die Studie EDELWEISS 6 die Analysezeitpunkte der co-primären Endpunkte, der sekundären Endpunkte und der Sicherheitsendpunkte für die Behandlungsphase nochmals dargestellt.

Tabelle 4-11: Erhebungszeitpunkte der Co-primären-, sekundären- und Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 6

Endpunkte der Studie EDELWEISS 3	Monat 7	Monat 8	Monat 9	Monat 10	Monat 11	Monat 12
Primäre Responder-Analyse zur Reduktion der Dysmenorrhoe*	-	-	-	-	-	●
Primäre Responder-Analyse zur Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen*	-	-	-	-	-	●
Sekundäre Endpunkte	●	●	●	●	●	●
	Kontinuierlich von Tag 1 bis Monat 12 (+ 30 Tage Nachbeobachtung)					
Sicherheitsendpunkte	●					
<p>●: Erhebungszeitpunkt</p> <p>Die Auswertungen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten wurden vorgenommen, nachdem alle Patientinnen Monat 12 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten (Analysezeitpunkt). Die Analysezeitpunkte beziehen sich auf die Zeit seit dem Start der Behandlung (Tag 1) in der Hauptstudie EDELWEISS 3.</p> <p>*Im Rahmen der sekundären Endpunkte wurden auch Responder-Analysen zur Reduktion der Dysmenorrhoe und des nicht-menstruellen Beckenschmerz zu jeder monatlichen Visite erhoben. Die präspezifizierte Primäranalyse erfolgte zu Monat 12.</p>						

Für in die Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 randomisierte Patientinnen, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und in die behandlungsfreie Follow-up-Phase eintraten, erfolgte eine Erhebung der Endpunkte für weitere 6 Monate.

Im vorliegenden Dossier werden für die berichteten Endpunkte die Responderanalysen bzw. Inzidenzen der betrachteten Ereignisse zu Monat 12 sowie Veränderungen von Behandlungsbeginn (Tag 1 in der Hauptstudie EDELWEISS 3) zu Monat 12 ausschließlich deskriptiv ergänzend dargestellt.

Für das behandlungsfreie Follow-up werden im vorliegenden Nutzendossier keine Daten berichtet.

EDELWEISS 2

Für die Studie EDELWEISS 2 wurden die unerwünschten Ereignisse von Behandlungsbeginn bis zum Monat 6 (+ 30 Tage Nachbeobachtung) analysiert, nachdem alle Patientinnen Monat 6 abgeschlossen hatten. Im Studienbericht wurden die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse für den Zeitraum von Tag 1 (Behandlungsbeginn) bis Monat 6 bzw. bis zu dem Tag der Beendigung der Studie dargestellt. Trat ein UE innerhalb der 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation oder dem Ende der Behandlungsphase auf und die Patientin wurde nicht in die Verlängerungsstudie aufgenommen, so wurde das UE im Behandlungszeitraum von Tag 1 bis Monat 6 gemeldet. Die Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses, der gesamten Hüfte und der Lendenwirbelsäule wurde mittels einer Knochendichtemessung nach der DXA-Methode zu Behandlungsbeginn sowie in Monat 6 bestimmt. Die Hauptanalyse

wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen den Monat 6 nach Behandlungsbeginn abgeschlossen hatten.

Für randomisierte Patientinnen, die die 6-monatige Behandlung abschlossen oder die Behandlung zwischen Monat 3 und Monat 6 abbrachen und in die behandlungsfreie Follow-up-Phase eintraten, erfolgte eine Erhebung der Endpunkte für weitere 6 Monate. Da die Studie EDELWEISS 2 aufgrund der COVID-19 Pandemie vorzeitig abgebrochen wurde, wurde nur eine Patientin in die Follow-up-Phase eingeschlossen.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der erhobenen Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 2 ergänzend deskriptiv zu Monat 6 neben den anteilig post-hoc analysierten Sicherheitsendpunkten der Studie EDELWEISS 3 zu Monat 6 dargestellt, um eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen (4).

Für das behandlungsfreie Follow-up werden im vorliegenden Nutzendossier keine Daten berichtet.

Die im vorliegenden Nutzendossier auf Endpunktebene berücksichtigten Analysezeitpunkte sind in Abschnitt 4.3.1.3 in der Beschreibung der Operationalisierung der Endpunkte weiter spezifiziert. Auch die zur Erfüllung der Anforderungen der G-BA Modulvorlage sowie des IQWiG Methodenpapiers Version 7.0 anteilig post-hoc durchgeführten Analysen werden in der Beschreibung der Operationalisierung der Endpunkte näher dargelegt. (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der erhobenen Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Linzagolix für die symptomatische Behandlung der Endometriose werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus den Studien EDELWEISS 3; EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 dargestellt. Tabelle 4-12 enthält eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte aus vorbenannten Studien.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den RCT EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung des Endpunkts
Mortalität	Todesfälle	<i>Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst</i>
Morbidität ^a	Reduktion der Dysmenorrhoe	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung des Endpunkts
	Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion der Dyschezie	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion der Dyspareunie	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen
	EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert
	PGI-Fragebogen	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS
	PSIQ/SSIQ	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert
	PROMIS Fatigue – Short Form 6a	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung im PROMIS Fatigue-Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert
	EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert
	EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert
	Gesundheitsbezogene Produktivität	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten UE UE nach SOC und PT

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung des Endpunkts
	Reduktion der Knochenmineraldichte ^b	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert
<p>a: Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie EDELWEISS 2 und aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der randomisierten Patientinnen erheblich unter der laut Protokoll avisierten Studienteilnehmerzahl lag, wurden keine Wirksamkeitsanalysen durchgeführt (4). Es werden folglich zur Studie EDELWEISS 2 nur Sicherheitsdaten als supportive Analysen in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>b: Ergänzend dargestellter klinisch relevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Abkürzungen: EHP-30: <i>Endometriosis Health Profile</i>-30; EQ-5D (VAS): EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analogskala; mPGIS: <i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PSIQ: <i>Physician Surgery Intention Question</i>; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SSIQ: <i>Subject Surgery Intention Question</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		

Mortalität

Das zu bewertende Arzneimittel Linzagolix wird angewendet zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde. Bei der Endometriose handelt es sich um eine nicht-tödlich verlaufende Erkrankung. In einer groß angelegten Beobachtungsstudie wurde keine erhöhte Mortalität bei Patientinnen mit Endometriose gegenüber der Vergleichsgruppe festgestellt (25). Die Mortalität stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar, hat im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch aufgrund der Krankheitscharakteristik eine untergeordnete klinische Relevanz.

In den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, sowie EDELWEISS 2 wurde die Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Es wurden keine Todesfälle bei den Patientinnen der Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, sowie EDELWEISS 2 berichtet.

Morbidität

Die Endometriose führt aufgrund ihres chronischen, oft fortschreitenden und entzündlichen Krankheitsverlaufs zu zahlreichen Symptomen bei erkrankten Patientinnen. Zu den häufigsten Symptomen zählen unter anderem Schmerzen an verschiedenen Lokalisationen, insbesondere Dysmenorrhoe und nicht-menstrueller Beckenschmerz, Dyschezie, Dyspareunie und starke Blutungen. Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität dargestellt, welche in den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 erhoben wurden. Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie EDELWEISS 2 und aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der randomisierten Patientinnen erheblich unter der laut Protokoll avisierten Studienteilnehmerzahl lag, wurden keine Wirksamkeitsanalysen für die Studie EDELWEISS 2 durchgeführt (4).

Reduktion der Dysmenorrhoe

Patientenrelevanz

Zu den häufigsten Symptomen der Endometriose zählt die Dysmenorrhoe. Die Dysmenorrhoe tritt als krampfartiger uteriner Schmerz während der Menstruation auf und ist oftmals bis zu 72 Stunden anhaltend (26, 27). Die Schmerzen können dabei bis in die Oberschenkel und die Wirbelsäule ausstrahlen (27). Die Dysmenorrhoe geht häufig auch mit anderen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfen, Rückenschmerzen, Müdigkeit und in schweren Fällen Schlafstörungen einher (26). Die Folgen der Dysmenorrhoe für die Patientinnen sind weitreichend. Oftmals führt die Dysmenorrhoe zu einer Verringerung der Alltagsaktivitäten, die sich z. B. in Abwesenheiten in der Schule, im Studium oder bei der Arbeit äußern. Zusätzlich berichten Patientinnen von Einschränkungen bei sozialen und sportlichen Aktivitäten (12). Die Lebensqualität vieler erkrankter Frauen ist somit stark durch die Dysmenorrhoe eingeschränkt. Da eine Endometriose überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter betrifft (höchste Prävalenz zwischen 35 und 44 Jahren), sind die Patientinnen oftmals über viele Jahre ihrer reproduktiven Lebensphase beeinträchtigt (19).

Der Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* bildet unmittelbar ein patientenrelevantes Symptom der Endometriose ab. Auch der G-BA hat bereits in einer weiteren gynäkologischen Indikation Schmerz-assoziierte Endpunkte als patientenrelevant eingeschätzt und zur Nutzenbewertung herangezogen (28).

Operationalisierung

Die *Reduktion der Dysmenorrhoe* ist operationalisiert als

- Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe
- Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert

Beim Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe handelt es sich um einen der beiden co-primären Endpunkte der Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6. Der zweite co-primäre Endpunkt der Studien ist der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen. Für die Responderanalyse der co-primären Endpunkte wurde die Verwendung von analgetischen Medikamenten für Endometriose-assoziierte Schmerzen (*Endometriosis-Associated Pain*, EAP) einbezogen. Ein Responder im Rahmen dieser Analysen musste sowohl eine klinisch relevante Verringerung der Dysmenorrhoe bzw. nicht-menstrueller Beckenschmerzen als auch eine gleichbleibende oder verringerte Anwendung von Analgetika nachweisen. Studienteilnehmerinnen, die diese beiden Kriterien nicht erfüllten, wurden als Non-Responder gezählt.

Die Studienteilnehmerinnen haben täglich den Beckenschmerz in einem elektronischen Tagebuch (eDiary) anhand einer verbalen Bewertungsskala (*verbal rating scale*, VRS) angegeben. Für die Bewertung der Reduktion der Dysmenorrhoe wurden die Beckenschmerzen an jenen Kalendertagen in die Analyse einbezogen, an denen eine Patientin im eDiary das Vorhandensein uteriner Blutungen angegeben hatte. Falls eine Patientin keine Blutung während

des 28-Tage-Zeitraums hatte, wurde der Mittelwert der Dysmenorrhoe auf null gesetzt (einer Abwesenheit der Dysmenorrhoe während dieses Zeitraums entsprechend). Anhand der VRS wählten die Studienteilnehmerinnen die Kategorie aus, die die Endometriose-bedingten Beckenschmerzen am besten beschreibt. Die VRS unterteilt sich dabei in die folgenden Antwortkategorien:

0. *Keine Schmerzen.*
1. *Leichte Schmerzen, aber ich konnte problemlos die Dinge erledigen, denen ich normalerweise nachgehe.*
2. *Mäßige Schmerzen. Ich hatte einige Schwierigkeiten, die Dinge zu erledigen, denen ich normalerweise nachgehe.*
3. *Starke Schmerzen. Ich hatte große Schwierigkeiten, die Dinge zu erledigen, denen ich normalerweise nachgehe.*

Für die Bewertung eines gleichbleibenden oder verringerten Analgetikaverbrauchs für EAP sollte der Analgetikaverbrauch für einen bestimmten Zeitraum auf dem Mittelwert der Gesamtpillenzahl von Analgetika (im Zusammenhang mit Endometriose) basieren. Die Gesamtzahl der Tabletten war die Summe der Tablettenzahl von Analgetika, wie sie im eDiary während des betrachteten Zeitraums angegeben wurde. Der Ausgangswert für die Einnahme von Analgetika wurde als Mittelwert der täglichen Pilleneinnahme von Analgetika über die zwei vollständigen Menstruationszyklen während des Screenings berechnet. Zur Feststellung eines gleichbleibenden oder verringerten Analgetikaverbrauchs wurde der Durchschnitt über dieselben Kalendertage ermittelt, die auch für die Bewertung der Dysmenorrhoe bzw. nicht-menstrueller Beckenschmerzen (siehe nachfolgend) verwendet wurden.

Zur Beurteilung des Schwellenwerts einer klinisch relevanten Reduktion der Dysmenorrhoe wurden ankerbasierte Analysen herangezogen. Bei ankerbasierten Methoden wird ein präspezifiziertes Kriterium (Anker) verwendet, um auf die minimale Veränderung des patientenberichteten Endpunkts schließen zu können, die von klinischer Relevanz ist (*minimally important difference*, MID). Es wurden sowohl generische als auch spezifische Anker verwendet. Die ankerbasierten Methoden umfassten die Schätzung der mittleren gruppeninternen Veränderung mit 95 %-KI und *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC)-Kurven zur Ermittlung der besten Abschneidepunkte (*best cut point*, BCP). Bei der MID-Bestimmung wurden auch unterstützende Informationen aus den Kurven der kumulativen Verteilungsfunktion (*cumulative distribution function*, CDF) und der Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktion berücksichtigt. Die Differenzen zwischen den CDF-Kurven am 25., 50. und 75. Perzentil wurden verwendet, um Schätzungen der bedeutsamen Veränderung zu erstellen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Mit der beschriebenen Methodik wurde eine Reduktion der Dysmenorrhoe von $\geq 1,10$ als klinisch relevante MID ermittelt.

Validität

Bei der *Reduktion der Dysmenorrhoe* handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Die Patientinnen gaben ihr tägliches Schmerzempfinden mittels der VRS im eDiary an. Die VRS ist ein standardisiertes und einfach handzuhabendes Instrument zur Erfassung von Schmerzen. Die Patientinnen bewerteten anhand vorgeschriebener Antwortkategorien die Dysmenorrhoe in den vergangenen 24 Stunden. In der Literatur gilt die Verwendung einer VRS als geeignetes Instrument zur menstruellen Schmerzmessung und findet Anwendung in klinischen Studien zur Endometriose (29).

Zudem weist die Verwendung einer VRS eine signifikante Korrelation mit der Messung anhand der NRS auf (29). Die Schmerzmessung mittels NRS ist in vielen therapeutischen Gebieten verbreitet und wurde bereits in einer ähnlichen Indikation vom G-BA als valide eingestuft (28).

Zur Bestimmung der für die Responderanalysen heranzuziehenden klinischen Relevanzschwelle (MID) wurden präspezifizierte, ankerbasierte Analysen durchgeführt. Auf Grundlage dieser Methodik wurde für die Analysen zum Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe eine Relevanzschwelle von $\geq 1,10$ bestimmt. Damit umfasst die MID mehr als 15 % der Skalenspannweite und übersteigt somit die vom IQWiG als minimal geforderte Relevanzschwelle für präspezifizierte Responderanalysen (30).

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* gegeben.

Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen

Patientenrelevanz

Neben der Dysmenorrhoe, die während der Menstruation auftritt, leiden Patientinnen mit Endometriose auch an nicht-menstruellen Beckenschmerzen, d. h. Beckenschmerzen an Tagen ohne uterine Blutungen. Schmerzbedingte Symptome beeinträchtigen die Alltagsaktivitäten und die körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen stark. So berichten Patientinnen von einer eingeschränkten Mobilität, einer geringeren Aktivität im Alltag sowie negativen Folgen für die psychische Gesundheit (15). Die Verringerung der Alltagsaktivitäten und die zusätzliche Verschlechterung der sozialen Funktionsfähigkeit durch die Schmerzen können zu einer sozialen Isolation führen (31). Zusätzlich können die Schmerzen die sexuelle Aktivität einschränken (31). Insgesamt führen nicht-menstruelle Beckenschmerzen zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen. Da es sich bei der Endometriose um eine chronische Erkrankung handelt, die eine Langzeittherapie erfordert, ist die Schmerzreduktion ein zentrales Therapieziel (19). Der G-BA hat bereits in einer weiteren gynäkologischen Indikation Schmerz-assoziierte Endpunkte als patientenrelevant eingeschätzt und zur Nutzenbewertung herangezogen (28).

Operationalisierung

Die *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* ist operationalisiert als:

- Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen
- Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert

Beim Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht menstrueller Beckenschmerzen handelt es sich um einen der beiden co-primären Endpunkte der Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6. Die Analyse zu diesem Endpunkt wurde auf dieselbe Weise durchgeführt wie für den Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe (siehe Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe*).

Wie bereits beschrieben, bewerteten die Studienteilnehmerinnen täglich den Beckenschmerz anhand einer VRS mittels eines eDiary. Für die Bewertung der Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen wurden dabei die Ergebnisse der VRS an den Kalendertagen in der Analyse einbezogen, an denen eine Patientin im eDiary keine uterinen Blutungen angegeben hatte. Anhand der VRS haben die Studienteilnehmerinnen die Kategorie ausgewählt, die die Endometriose-bedingten Beckenschmerzen am besten beschreibt.

Die Bestimmung der für die Responderanalysen heranzuziehenden MID erfolgte analog zum co-primären Endpunkt der *Reduktion der Dysmenorrhoe* gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll. Für die Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen galt eine Reduktion von ≥ 0.80 als klinisch relevant.

Validität

Bei der *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Die Erhebung wurde äquivalent zur *Reduktion der Dysmenorrhoe* anhand einer VRS durchgeführt.

Zur Ermittlung der klinischen Relevanzschwelle wurden die beschriebenen präspezifizierten, ankerbasierten Analysen durchgeführt (siehe Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe*). Die MID für den Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen wurde auf diese Weise als ≥ 0.80 ermittelt. Damit umfasst die MID mehr als 15 % der Skalenspannweite und übersteigt somit die vom IQWiG als minimal angeforderte Relevanzschwelle für präspezifizierte Responderanalysen (30).

Die Verwendung der VRS ist neben der Bewertung von blutungsbedingten Schmerzen auch für die Schmerzmessung im Allgemeinen validiert (32). Die Validität der Analysen für den Endpunkt *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* ist somit gegeben.

Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes

Patientenrelevanz

Der Gesamtbeckenschmerz setzt sich in den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 aus der Dysmenorrhoe und den nicht-menstruellen Beckenschmerzen zusammen. An Endometriose erkrankte Patientinnen leiden oftmals unabhängig von der Phase ihres Zyklus an Schmerzen. Schmerzen gehören zu den Leitsymptomen der Endometriose und haben einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen (19). Die chronischen Schmerzen führen zu Einschränkungen im Alltag und beeinträchtigen zudem die psychische Gesundheit der Betroffenen (11). Eine Studie zur Lebensqualität von Endometriose-Patientinnen kam zu dem Ergebnis, dass Schmerzen den größten Einfluss auf die körperliche und mentale Lebensqualität haben (11). Wie bereits berichtet, haben Schmerzen zudem Einfluss auf die soziale Funktionsfähigkeit der Patientinnen, was zur sozialen Isolation führen kann (31). Insgesamt zeigt sich, dass Endometriose-bedingte Schmerzen negativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der an Endometriose betroffenen Patientinnen korreliert (11).

Schmerz-assoziierte Endpunkte bilden unmittelbar eines der bedeutsamsten Leitsymptome der Endometriose ab und sind demnach patientenrelevant (19). Bereits in früheren Verfahren hat der G-BA die Reduktion von Schmerzen in einer ähnlichen Indikation als patientenrelevant eingestuft und zur Nutzenbewertung herangezogen (28).

Operationalisierung

Die *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* ist operationalisiert als:

- Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert

Die Studienteilnehmerinnen haben täglich den Beckenschmerz in einem eDiary anhand einer NRS angegeben. Für die Bewertung der Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes wurden die Ergebnisse der NRS herangezogen. Anhand der NRS bewerteten die Studienteilnehmerinnen die schlimmsten Endometriose-bedingten Beckenschmerzen der letzten 24 Stunden. Die NRS umfasste die Antwortkategorien 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster Schmerz).

Validität

Bei der *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* handelt es sich um einen patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkt. Die Patientinnen bewerteten täglich den Beckenschmerz anhand einer NRS.

Die NRS ist ein generisches und einfach zu handhabendes Instrument, welches bereits für verschiedene Indikationen in Verwendung ist. Auch für die Schmerzmessung in der Endometriose gilt die Verwendung der NRS als ein geeignetes Instrument (33).

Der G-BA hat bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren die Verwendung der NRS als valides Messinstrument eingestuft und zur Nutzenbewertung herangezogen (28). Insgesamt sind die Analysen zur *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* aus den genannten Gründen als valide anzusehen.

Reduktion der Dyschezie

Patientenrelevanz

Zu den Leitsymptomen der Endometriose gehört neben Endometriose-bedingten Schmerzen auch die Dyschezie (19). Unter der Dyschezie versteht man eine Störung der Stuhlentleerung (Defäkation). Patientinnen, die unter der Dyschezie leiden, haben oftmals Schmerzen bei der Defäkation. Die Dyschezie tritt besonders häufig bei tief-infiltrierender Endometriose, d. h. bei den Formen der Endometriose, die sich nicht ausschließlich oberflächlich von Organen und Geweben manifestieren, sondern tiefer in benachbarte Gewebe und Organe einwachsen, auf (34). Die Dyschezie ist ein relevantes Symptom für Patientinnen mit Endometriose, da sie die Lebensqualität beeinträchtigt. Neben Schmerzen beim Stuhlgang können die Probleme bei der Defäkation, wie Blähungen, Durchfall oder Obstipation, den Alltag der Patientinnen einschränken und zu Frustration und Unbehagen führen. Besonders in sozialen Situationen kann die Dyschezie zur psychischen Belastung für die Patientinnen führen. Insgesamt wird die normale Darmfunktion durch die Dyschezie gestört (19, 34).

Die Dyschezie ist ein Leitsymptom der Endometriose und mindert die Lebensqualität der Patientinnen (19). Der Endpunkt *Reduktion der Dyschezie* bildet somit direkt ein patientenrelevantes Symptom der Endometriose ab.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Reduktion der Dyschezie* ist operationalisiert als:

- Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert

Die Dyschezie wurde täglich von den Patientinnen über das eDiary bewertet und anhand der NRS eingestuft. Die NRS umfasst eine Spanne von 0-10, wobei 0 für keine Schmerzen und 10 für die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen steht.

Validität

Bei der *Reduktion der Dyschezie* handelt es sich um einen patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkt. Die Patientinnen bewerteten täglich die Schwere der Dyschezie anhand der NRS.

Wie bereits beschrieben, ist die Verwendung der NRS zur Schmerzmessung ein valides Instrument, welches bereits in zahlreichen G-BA-Verfahren zur Nutzenbewertung herangezogen wurde (28, 33).

Folglich sind die Analysen zur *Reduktion der Dyschezie* als valide anzusehen.

Reduktion der Dyspareunie

Patientenrelevanz

Auch die Dyspareunie gehört zu den Leitsymptomen der Endometriose (19). Patientinnen mit Dyspareunie leiden an oft brennenden oder krampfartigen Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs (35). In einer internationalen Studie zur Untersuchung von Endometriosebedingten Schmerzsymptomen berichteten 47 % der Patientinnen von einer Dyspareunie. Die Dyspareunie führte dazu, dass 80 % der Frauen ihr Sexualverhalten dahingehend änderten, dass der Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen unterbrochen oder sogar ganz vermieden wurde (11). Die Einschränkung im Sexualverhalten der Patientinnen aufgrund der Dyspareunie hat weitreichenden Einfluss auf die Beziehungen, psychische Gesundheit und die Lebensqualität der Betroffenen (16, 36). So haben Frauen mit Dyspareunie ein erhöhtes Risiko für Beziehungsprobleme, Angstzustände und Depressionen (16).

Der Endpunkt *Reduktion der Dyspareunie* bildet ein Symptom der Endometriose direkt ab und ist somit patientenrelevant.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Reduktion der Dyspareunie* ist operationalisiert als:

- Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert

Die Patientinnen bewerteten täglich den Schweregrad der Dyspareunie anhand der VRS in dem eDiary. Es wurde gefragt, inwieweit die EAP den Geschlechtsverkehr in den letzten 24 Stunden beeinträchtigt haben. Die VRS umfasste folgende Antwortkategorien:

0. *Keine Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs.*
1. *Ich konnte die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr ertragen.*
2. *Der Geschlechtsverkehr wurde aufgrund von Schmerzen unterbrochen.*
3. *Ich habe den Geschlechtsverkehr vermieden, weil ich Schmerzen erwartete.*

Die Patientinnen hatten zudem die Möglichkeit, zu antworten, dass sie aus anderen Gründen als ihrer Endometriose nicht sexuell aktiv waren. In diesem Fall wurde keine Punktzahl vergeben.

Validität

Bei der *Reduktion der Dyspareunie* handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Die Patientinnen bewerteten täglich den Schweregrad der Dyspareunie anhand einer VRS im eDiary.

Die VRS ist ein standardisiertes und einfach handzuhabendes Instrument zur Erfassung von Schmerzen. In der Literatur gilt die Verwendung einer VRS als ein geeignetes Instrument zur menstruellen Schmerzmessung (29). Aufgrund des selbstberichteten Schmerzempfindens der

Patientin mittels der VRS wird von einem validen Instrument zur Messung der Dyspareunie ausgegangen.

Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen

Patientenrelevanz

Die Endometriose kann zu außergewöhnlich starken Menstruationsblutungen mit einem menstrualen Blutverlust von mehr als 80 ml, Blut im Urin (Hämaturie) oder im Stuhl (Hämatochezie) führen (37-39). Dies betrifft laut nationaler Leitlinie vor allem Frauen mit Adenomyosis uteri (38, 39). Der Blutverlust im Rahmen der Blutungssymptomatik kann die Eisen- und Sauerstoffversorgung des Körpers stark beeinträchtigen. So weisen Frauen mit einer Hypermenorrhoe einen vielfach höheren Eisenverlust pro Zyklus auf als Frauen mit durchschnittlichem menstruellem Blutverlust (37). Der Eisenmangel kann zu verschiedenen negativen Effekten wie Müdigkeit, Atemnot bei Belastung und schnellerem Herzschlag führen. Zusätzlich besteht bei einem schweren Eisenmangel ($< 12 \mu\text{g/dl}$) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von akutem ischämischen Schlaganfall, Retinopathie und zerebraler Sinusvenenthrombose (37, 40).

Hinzu kommt, dass bei vielen Betroffenen jeder Tag mit Menstruationsblutung mit starken Schmerzen verbunden ist (siehe auch Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe*). Für die Patientinnen bedeutet die Regelblutung häufig eine Beeinträchtigung im Alltag (41). Die Schmerzen während der uterinen Blutung können den Schlaf negativ beeinflussen oder zu Fatigue, körperliche Schwäche und Antriebslosigkeit führen (41). Insgesamt ist die Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen von großer Bewandtnis für die Patientinnen, denn jeder Tag mit Blutungen, auch unabhängig vom Schweregrad, mindert das Wohlbefinden und beeinträchtigt den Alltag. So haben auch leichtere Blutungen oder Schmierblutungen Einfluss auf die Kleidungswahl der Frauen oder verhindern das Ausüben von sportlichen Aktivitäten. Demnach ist die Reduktion der Blutungstage aus obigen Gründen ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der Endometriose.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Anzahl bzw. die Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen aus den genannten Gründen als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* ist operationalisiert als:

- Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen

Die Patientinnen füllten täglich einen Fragebogen im eDiary aus, um die Anwesenheit und die Stärke der uterinen/vaginalen Blutung in den vergangenen 24 Stunden zu bewerten. Die Stärke der Blutung wurde anhand der folgenden Skala bewertet:

Tabelle 4-13: Skala zur Bewertung der Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen

Bitte wählen Sie die Kategorie aus, die Ihre vaginalen Blutungen oder Schmierblutungen in den vergangenen 24 Stunden am besten beschreibt:	
Keine Blutung	Keine Blutung oder Schmierblutung
Schmierblutung	Blutverlust, der keinen Hygieneschutz erfordert (außer Slipeinlagen)
Blutung	Blutverlust, der einen Hygieneschutz erfordert (Tampons oder Binden)
Starke Blutung	Starker Blutverlust, der z. B. einen Hygieneschutz erfordert (Tampons oder Binden): <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit eines doppelten Schutzes zur Bewältigung der Menstruationsblutung • Menstruationsblutung, begleitet von einem Gefühl des „Schwallens“ oder „Überschwemmung“ • Einweichen einer Binde und/oder eines Tampons oder mehr pro Stunde für drei oder mehr aufeinanderfolgende Stunden • Notwendigkeit, den Tampon oder die Binde nachts zu wechseln, oder Verschmutzung des Bettzeugs
Abkürzungen: z. B.: zum Beispiel	

Die Ergebnisse der Bewertungen (Schmierblutungen, Blutung und starke Blutung) wurden in der Anzahl der Blutungstage zusammengefasst analysiert.

Validität

Bei der *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Die Patientinnen bewerteten täglich, ob eine Blutung stattgefunden hat und wie stark diese ausgeprägt ist. Die Fragen zu den uterinen Blutungen wurden im eDiary beantwortet.

Es handelt sich bei der Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen um eine deskriptive Analyse. Für die Analyse wurde nur die Information verwendet, ob eine Patientin an einem Tag uterine Blutung hatte. Ein Instrument im engeren Sinne wurde für die Erhebung der Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen nicht angewandt.

Eine abschließende Bewertung der Validität für die Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen sind aufgrund des Fehlens eines spezifischen Messinstruments nicht möglich. Gleichwohl wird davon ausgegangen, dass die patientenberichtete Bewertung und Erfassung eine valide Datenbasis darstellt, die eine Bewertung dieser Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung ermöglicht.

EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)*Patientenrelevanz*

Wie bereits beschrieben, stellt die Endometriose und besonders die durch die Endometriose bedingten Schmerzen eine große Last für die Betroffenen dar. Der Alltag und die Lebensqualität sind oftmals durch die Erkrankung eingeschränkt (41). Neben der täglichen Bewertung der Schmerzen anhand der NRS und VRS im eDiary, wurden verschiedene Schmerz-assoziierte Beeinträchtigungen des Alltags der Teilnehmer der Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 zusätzlich über den *Endometriosis-Health-Profile-30* (EHP-30) bewertet.

Beim EHP-30 Fragebogen handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, der die alltäglichen Beeinträchtigungen der Patientinnen durch das Leitsymptom Schmerz direkt abbildet. Somit ist der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)* als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung

Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)* ist operationalisiert als:

- Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert

Beim EHP-30 handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Selbstanwendung, der zur Messung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen mit Endometriose eingesetzt wird. Der EHP-30 besteht aus zwei Teilen: einem Kernfragebogen mit fünf Domänen, die auf alle Frauen mit Endometriose anwendbar sind, und einem modularen Teil mit sechs Domänen, die auf bestimmte Studienteilnehmerinnen anwendbar sind. Die modularen Skalen decken die Bereiche Arbeit, Beziehung zu Kind/Kindern, sexuelle Beziehung, Einschätzung zum behandelnden Personal, Einschätzung bezüglich der Behandlung und Gefühle über die Unfruchtbarkeit ab. In den hier dargestellten Analysen zur Morbidität wird die Domäne Schmerz des Kernfragebogens berücksichtigt. Die anderen Domänen sowie die modulare Skala zur sexuellen Beziehung wird im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt und dort näher beschrieben.

Die Schmerzdomäne besteht aus 11 Items, die die Auswirkungen von Schmerzen auf verschiedene Aktivitäten behandeln und jeweils auf einer 5-Punkte-Skala (0 = Nie bis 4 = Immer) bewertet werden. Die Schmerzdomäne beinhaltet die folgenden Items:

Tabelle 4-14: Items der Schmerzdomäne des EHP-30

Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...	
1	nicht an gesellschaftlichen Veranstaltungen teilnehmen können wegen der Schmerzen?
2	keine Hausarbeiten erledigen können wegen der Schmerzen?
3	Schwierigkeiten gehabt, zu stehen wegen der Schmerzen?
4	Schwierigkeiten gehabt, zu sitzen wegen der Schmerzen?
5	Schwierigkeiten gehabt, zu gehen wegen der Schmerzen?

Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...	
6	Schwierigkeiten gehabt, Sport zu treiben oder Freizeitaktivitäten nachzugehen wegen der Schmerzen?
7	Appetit verloren und/oder nichts essen können wegen der Schmerzen?
8	nicht richtig schlafen können wegen der Schmerzen?
9	zu Bett gehen oder sich hinlegen müssen wegen der Schmerzen?
10	nicht die Dinge machen, die Sie machen wollten, wegen der Schmerzen?
11	die Unfähigkeit gefühlt, mit dem Schmerz umzugehen?

Für die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen wurden die Angaben zum EHP-30 aus dem eDiary der Studienteilnehmerinnen der EDELWEISS 3 zur Visite am Tag 1, zu Monat 3 und Monat 6 herangezogen. Ergebnisse der Studie EDELWEISS 6 basieren auf Angaben aus dem eDiary zum Fragebogen EHP-30 zur Visite in Monat 12.

Validität

Der EHP-30 ist ein mit Hilfe von Endometriose-erkrankten Frauen entwickelter Fragebogen zur Erfassung der Schmerzen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (42, 43). Der Fragebogen wurde nicht auf Grundlage vorhandener Literatur und klinischen Skalen entwickelt, sondern basiert auf Patientenbefragungen in der hier zugrunde liegenden Indikation der Endometriose.

Zur Überprüfung der Validität wurden die Domänen des EHP-30 mit den entsprechenden Domänen des bereits validierten und vielfach eingesetzten SF-36 verglichen. Es konnte eine hohe Korrelation zwischen den beiden Fragebögen für alle verglichenen Domänen festgestellt werden (43). Demnach ist der EHP-30 ein valides Instrument für die Erhebung von Schmerzen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Endometriose (44).

Aufgrund der krankheitsspezifischen Entwicklung des Instruments und der Vergleichbarkeit mit dem SF-36, der bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen als geeignetes Instrument eingeordnet wurde, ist bei der Schmerzdomäne des EHP-30 von einem validen Instrument zur Bewertung der Endometriose-bedingten Schmerzen auszugehen (45, 46).

PGI-Fragebogen

Patientenrelevanz

Bei dem *Patient Global Impression* (PGI)-Fragebogen handelt es sich um einen einfachen, direkten und leicht zu handhabenden globalen Index, der zur Evaluation des Ansprechens einer Erkrankung auf eine Therapie verwendet wird. In den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 wurde sowohl der *Patient Global Impression of Change* (PGIC)-Fragebogen, als auch der *Patient Global Impression of Severity – monthly recall* (mPGIS)-Fragebogen verwendet, um die Einschätzung der Patientinnen zur Veränderung ihrer Endometriose-bedingten Symptome im Vergleich zur Situation vor Erhalt der Studienmedikation zu erheben. Die beiden Fragebögen bestehen jeweils aus einer Skala, mit einer einzelnen Frage, in der die

Patientinnen gebeten wurden, anzugeben, wie stark sich ihr Gesundheitszustand im Vergleich zum Ausgangszustand verbessert oder verschlechtert hat.

Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels definiert als „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands [...]“ (47). Der PGI bildet die Veränderung der Symptome direkt ab und ist daher als patientenrelevant einzustufen. Zudem wurde die patientenberichtete Erfassung von Veränderungen des Krankheitszustands mittels PGI-I vom G-BA bereits in vergangenen Nutzenbewertungen als patientenrelevant erachtet (48).

Operationalisierung

Der Endpunkt *PGI-Fragebogen* ist operationalisiert als:

- Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten
- Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS

Die Instrumente PGIC und mPGIS wurden zur Erhebung der patientenberichteten Einschätzung der Endometriose-bedingten Symptome im Vergleich zur Situation vor der Behandlung verwendet. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studienvisite im eDiary aus. Da die Veränderung zur Baseline erfragt wurde, fand keine Erhebung zu Studienbeginn statt.

Die Patientinnen beantworteten mittels des PGIC die Frage anhand einer 7-Punkte-Skala, inwieweit sich ihre Endometriose-bedingten Symptome im Vergleich zum Beginn der Studie verändert haben. Die 7-Punkte-Skala umfasste folgende Kategorien: sehr viel besser, viel besser, minimal besser, keine Veränderung, minimal schlechter, viel schlechter, sehr viel schlechter. Die Erhebung für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen fand in der Studie EDELWEISS 3 an den monatlichen Visiten beginnend mit Monat 1 bis zum Monat 6 statt. Eine Erhebung an Tag 1 wurde für den PGIC nicht durchgeführt. In der Verlängerungsstudie EDELWEISS 6 wurde der Fragebogen weiterhin durchgängig bis zum Ende der Studie angewendet, im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Behandlungsphase bis Monat 12 berücksichtigt.

Bei jeder monatlichen Visite beginnend mit Tag 1 bis zu Monat 6 in der Studie EDELWEISS 3 bzw. Monat 12 in der Studie EDELWEISS 6 wurden die Patientinnen gebeten, die Endometriose-bedingten Symptome in den letzten 28-Tagen mittels mPGIS anhand einer 5-Punkte-Skala mit folgenden möglichen Kategorien zu bewerten: keine Symptome, sehr leichte Symptome, leichte Symptome, mittelschwere Symptome, schwere Symptome.

Die Skalenwerte wurden in den Analysen zum Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 bzw. dem Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS zusammengefasst dargestellt. Die herangezogenen Grenzwerte übersteigen jeweils die vom IQWiG vorgegebene klinisch relevante Schwelle von mindestens 15 % der jeweiligen Skalen-spannweite und sind somit als klinisch relevante Veränderungen anzusehen (30).

Validität

Der PGIC ist ein in verschiedenen Anwendungsgebieten validiertes Erhebungsinstrument und wird in klinischen Studien regelmäßig zur Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustands von Patienten eingesetzt (49, 50).

Die Responsekriterien für die Analysen zum PGIC und mPGIS übersteigen die vom IQWiG mindestens geforderten MID von 15 % der Skalenspannweite (30). In der Vergangenheit hat der G-BA das Instrument PGIC bereits als hinreichend valide betrachtet und für die Bewertung eines Zusatznutzens berücksichtigt (46, 51). Auch der PGIS wurde bereits als valide eingestuft und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (51).

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *PGI-Fragebogen* gegeben.

PSIQ/SSIQ

Patientenrelevanz

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen haben einen bedeutsamen Stellenwert in der symptomatischen Behandlung der Endometriose. Invasive Behandlungsmethoden zielen auf die Entfernung des mit Endometrioseherden betroffenen Gewebes ab. Dabei kommen operative Verfahren wie die vollständige oder teilweise Resektion der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Endometrioseläsionen, eine Hysterektomie oder eine Zystektomie der Endometriome in Frage (19, 52, 53). Neben einem hohen Rückfallrisiko nach operativen Eingriffen gehen die invasiven 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 (54-56).

Die *Physician Surgery Intention Question* (PSIQ) ermöglicht die Bewertung der Wahrscheinlichkeit, dass das medizinische Fachpersonal bei anhaltenden Symptomen eine Operation im Zusammenhang mit Endometriose empfiehlt. Mittels der *Subject Surgery Intention Question* (SSIQ) wird die Wahrscheinlichkeit bewertet, dass eine Patientin bei anhaltenden Symptomen der Endometriose eine Operation in Betracht zieht. Beide Fragen fanden in den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 Verwendung.

Aufgrund der Möglichkeit eines Fertilitätsverlustes, Rückfällen oder des Auftretens unerwünschter Ereignisse ist die Entscheidung für einen invasiven Eingriff zur symptomatischen Behandlung der Endometriose mit potenziell weitreichenden Folgen für die Patientin verbunden. Mit der PSIQ/SSIQ wird die Wahrscheinlichkeit für eine operative Behandlung direkt abgebildet, bewertet durch das medizinische Fachpersonal und die Patientin selbst. Daher ist der Endpunkt *PSIQ/SSIQ* als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung

Der Endpunkt *PSIQ/SSIQ* ist operationalisiert als:

- Veränderung der PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert
- Veränderung der SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert

Die Beantwortung der Fragen PSIQ und SSIQ erfolgte anhand einer Bewertungsskala von 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr wahrscheinlich). Bei der Anwendung des PSIQ wurde das medizinische Fachpersonal gefragt, wie wahrscheinlich eine Empfehlung zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose dieser Patientin ist, wenn die Symptome der Betroffenen so bleiben wie sie sind. Bei der Anwendung des SSIQ wurde die Patientin selbst gefragt, wie wahrscheinlich es ist, dass eine laparoskopische Operation zur Behandlung der Endometriose in Betracht gezogen wird, wenn die Symptome so bleiben, wie sie sind.

Die den im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zugrundeliegenden Erhebungszeitpunkte waren für beide Fragen die Visiten der Studie EDELWEISS 3 zum Tag 1 und Monat 6. In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 war der einzige Erhebungszeitpunkt der PSIQ/SSIQ zu Monat 12.

Validität

Es handelt sich bei der PSIQ/SSIQ um die vom medizinischem Fachpersonal bzw. von der Patientin selbst berichteten Einschätzung für die Wahrscheinlichkeit einer Operation zur Behandlung der Endometriose. Es wird davon ausgegangen, dass die vom medizinischen Fachpersonal und patientenberichtete Bewertung und Erfassung eine valide Datenbasis darstellt, die eine Bewertung dieser Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung ermöglicht.

PROMIS Fatigue – Short Form 6a

Patientenrelevanz

Das Instrument *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) ist ein generischer, standardisierter Fragebogen zur Messung der psychischen und physischen Gesundheit, der von dem *National Institute of Health* (NIH) zur Selbstanwendung entwickelt wurde (57). Der PROMIS besteht aus mehreren Fragebögen, die für die Erfassung verschiedener Symptome in unterschiedlichen Anwendungsgebieten genutzt werden. In diesem Nutzen-dossier werden die Ergebnisse zum PROMIS Fatigue – Short Form 6a dargestellt (57).

Die Fatigue ist ein in bereits zahlreichen Verfahren als patientenrelevant eingestuftes Symptom. Mit dem PROMIS Fatigue – Short Form 6a wurde ein standardisiertes Instrument für die patientenberichtete Erfassung der Fatigue verwendet, sodass die Patientenwahrnehmung in Bezug auf die Fatigue direkt abgebildet wird. Demnach ist die Patientenrelevanz für diesen Endpunkt gegeben.

Operationalisierung

Der Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* ist operationalisiert als:

- Veränderung im *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* im Vergleich zum Ausgangswert

Der *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* besteht aus 6 Fragen für die Messung der Fatigue. Die Patientinnen konnten die Fragen in den folgenden 5 Kategorien einschätzen: überhaupt nicht, ein bisschen, etwas, ziemlich viel, sehr viel. Der Fragebogen umfasste die folgenden Fragen:

Während der letzten 7 Tage...

1. *Fühlte ich mich müde.*
2. *Hatte ich Schwierigkeiten, Dinge zu beginnen, weil ich müde war.*

In den letzten 7 Tagen...

3. *Wie erschöpft fühlten Sie sich im Durchschnitt?*
4. *Wie müde waren Sie im Durchschnitt?*
5. *Wie sehr hat Sie Ihre Müdigkeit durchschnittlich gestört?*
6. *Inwieweit beeinträchtigte Ihre Müdigkeit Ihre körperliche Funktionsfähigkeit?*

Den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen des Fragebogens liegen die in der Studie EDELWEISS 3 zur Visite an Tag 1, zu Monat 3 und Monat 6 erhobenen Ergebnisse zugrunde. In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 wurden die Erhebungen der Patientinnen zu Monat 12 in den Auswertungen zum *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* berücksichtigt.

Validität

Der *PROMIS* Fragebogen ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Messung verschiedener Symptome. Fragenbögen des *PROMIS* als auch die Erhebung der Fatigue mittels eines *PROMIS* Fragebogens (*PROMIS Fatigue – Short Form 8a*) wurde bereits in der Vergangenheit als valide eingestuft und für die Nutzenbewertung herangezogen (58-60). Zudem konnte in einer Validierungsstudie gezeigt werden, dass der *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* eine gute Reliabilität und Validität in der Indikation Endometriose aufweist (61).

Aufgrund der indikationsspezifischen Validierung ist beim *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* von einem geeigneten und validen Instrument auszugehen.

EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

Der EQ-5D Fragebogen ist ein generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands. Er besteht aus einem deskriptiven Modul (EQ-5D-5L), in dem die Patientinnen in 5 Kategorien anhand von 5 Antwortmöglichkeiten ihren Gesundheitszustand angeben, sowie einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS), auf der sie ihrem aktuellen Gesundheitszustand einen Wert zwischen 0 und 100 zuordnen. Im Nachfolgenden werden ausschließlich die Analysen zum EQ-5D VAS beschrieben, da in dem vorliegenden Nutzendossier ausschließlich die Ergebnisse der EQ-5D VAS berichtet werden.

Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt zum Gesundheitszustand der Betroffenen. Der G-BA hat bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt.

Operationalisierung

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist operationalisiert als:

- Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert

Die EQ-5D VAS umfasst 20 cm mit einer Spanne von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Hohe EQ-5D VAS-Werte weisen auf einen besseren Gesundheitszustand hin. Den vorliegenden Auswertungen zum EQ-5D VAS liegen die Erhebungen gemäß eDiary der Studie EDELWEISS 3 zu den Visiten an Tag 1, Monat 3 und Monat 6, der Studie EDELWEISS 6 zu der Visite in Monat 12 zugrunde.

Validität

Der EQ-5D ist ein etabliertes, standardisiertes, krankheitsübergreifendes und validiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands (62-64). Die Ergebnisse zum EQ-5D VAS wurden bereits in einem ähnlichen Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung herangezogen. Zudem hat der G-BA bereits in zahlreichen anderen Nutzenbewertungsverfahren den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *EQ-5D VAS* gegeben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endometriose und die damit einhergehenden Symptome führen zu weitreichenden Beeinträchtigungen in der Lebensqualität der betroffenen Frauen. Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags

Patientenrelevanz

Die durch die Endometriose bedingten Symptome bedeuten für die betroffenen Frauen oft eine Einschränkung ihres Alltags (19). Als Folge der Schmerzen (insbesondere Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen) als auch der Dyschezie und Dyspareunie haben Patientinnen ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte Alltagsaktivität oder einer vollkommenen sozialen Isolation (31). Die Endometriose betrifft vor allem Frauen im reproduktiven Alter. Abwesenheiten in Schule, Studium oder in der Arbeit sind oftmals Folgen der Symptome und auch Freizeitaktivitäten wie die sportliche Aktivität können beeinträchtigt sein (41). Zusätzlich führen die Symptome häufig zu einer Einschränkung der sozialen Funktionsfähigkeit.

Der Endpunkt *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* bildet einen Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine Selbsteinschätzung der Patientinnen unmittelbar ab. Gemäß VerFO des G-BA gilt die Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (22). Aus diesem Grund ist die *Bewerkstelligung von Alltagsaktivitäten* als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* ist operationalisiert als:

- Veränderung in der *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* im Vergleich zum Ausgangswert

Die Patientinnen füllten täglich einen Fragebogen im eDiary aus, in dem auf einer NRS von 0 bis 10 angegeben wurde, ob in den letzten 24 Stunden Schwierigkeiten bei der *Bewerkstelligung* der täglichen Aktivitäten auftraten. Eine 0 auf der NRS stellte keine Schwierigkeiten und eine 10 die Unfähigkeit der *Bewerkstelligung* der Alltagsaktivitäten dar.

Validität

Bei dem Endpunkt *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* anhand einer NRS handelt es sich um ein Instrument zur Selbsteinschätzung. Eine NRS ist ein standardisiertes, generisches Instrument, welches für die Patientinnen einfach in der Anwendung ist. Wie bereits berichtet, ist die NRS ein geeignetes Instrument zur Bewertung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Endometriose (33).

Folglich hat auch der G-BA bereits in anderen Nutzenbewertungen die Verwendung einer NRS als hinreichend valide eingestuft und für die Nutzenbewertung herangezogen (28).

EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)

Patientenrelevanz

Die Endometriose ist eine chronische Erkrankung und führt unter anderem aufgrund starker Schmerzen, der Dyschezie und Dyspareunie zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität von betroffenen Frauen (19, 41). Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen direkt abzubilden, wurde der für die Endometriose entwickelte EHP-30 Fragebogen verwendet.

Wie unter dem Endpunkt EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne) beschrieben, besteht der Kernfragebogen aus 5 Domänen (Schmerzen, Kontrolle und Selbstbestimmung, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung, Selbstbild). Zusätzlich gibt es weitere modulare Fragebögen des EHP-30, die auf bestimmte Patientinnen anwendbar sind. Die modularen Skalen decken die Bereiche Arbeit, Beziehung zu Kind/Kindern, sexuelle Beziehung, Einschätzung zum behandelnden Personal, Einschätzung bezüglich der Behandlung und Gefühle über die Unfruchtbarkeit ab.

In diesem Nutzendossier wurde die Schmerzdomäne des EHP-30 mit den zugehörigen 11 Items als Morbiditätsendpunkt erfasst.

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die 4 Funktionsdomänen (Kontrolle und Selbstbestimmung, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung, Selbstbild) sowie der modulare Teil zur Bewertung der sexuellen Aktivität herangezogen.

Der EHP-30 Fragebogen ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patientinnen berichten eigenständig über das Ausmaß der Beeinträchtigungen, die sie im Rahmen ihrer Endometriose-Erkrankung erfahren. Gemäß VerfO des G-BA gilt die Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (22). Aus diesem Grund ist der Endpunkt *EHP-30 (Funktionsdomänen)* als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Der Endpunkt *EHP-30 (Funktionsdomänen)* ist operationalisiert als:

- Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert

Der Kernfragebogen des EHP-30 besteht aus 5 Domänen mit insgesamt 30 Items. In diesem Nutzendossier wird die Schmerzdomäne mit den dazugehörigen 11 Items als Morbiditätsendpunkt erfasst. Die 4 Domänen Kontrolle und Selbstbestimmung, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung und Selbstbild mit den dazugehörigen 19 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Skala (0 = Nie bis 4 = Immer) bewertet. Die Funktionsdomänen beinhalten folgende Items:

Tabelle 4-15: Items der Funktionsdomänen des EHP-30

Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...	
12	sich im Allgemeinen unwohl gefühlt?
13	sich frustriert gefühlt, weil sich Ihre Symptome nicht bessern?
14	sich frustriert gefühlt, weil Sie Ihre Symptome nicht kontrollieren können?
15	ihre Symptome nicht vergessen können?
16	das Gefühl gehabt, dass Ihre Symptome Ihr Leben bestimmen?
17	das Gefühl gehabt, dass Ihre Symptome Ihnen das Leben erschweren?
18	sich depressiv gefühlt?
19	sich weinerlich/den Tränen nahe gefühlt?
20	sich elend gefühlt?
21	Stimmungsschwankungen gehabt?
22	sich schlecht gelaunt oder reizbar gefühlt?
23	sich gewalttätig oder aggressiv gefühlt?
24	anderen nicht sagen können, wie Sie sich fühlen?
25	das Gefühl gehabt, dass andere nicht verstehen, was Sie gerade durchmachen?
26	das Gefühl gehabt, dass andere denken, Sie würden jammern?
27	sich allein gefühlt?
28	sich frustriert gefühlt, weil Sie nicht die Kleidung tragen konnten, die Sie gerne tragen würden?
29	das Gefühl gehabt, dass sich Ihr Auftreten verändert hat?
30	fehlendes Selbstvertrauen gehabt?

Der modulare Fragebogen zur Bewertung der sexuellen Aktivität besteht aus 5 Items. Es wurde dieselbe 5-Punkte-Skala wie auch für die Erhebung der Schmerzdomäne und der Funktionsdomänen verwendet. Zusätzlich hatten die Patientinnen die Möglichkeit ein Feld anzukreuzen, falls der Umstand des Items nicht zutreffend war. Der modulare Fragebogen umfasste die folgenden Items:

Tabelle 4-16: Items des modularen Fragebogens des EHP-30 zur sexuellen Aktivität

Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...	
1	Schmerzen während oder nach dem Geschlechtsverkehr gehabt?
2	Angst vor dem Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen gehabt?
3	Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen vermieden?
4	sich schuldig gefühlt, weil Sie keinen Geschlechtsverkehr wollten?
5	sich frustriert gefühlt, weil Sie den Geschlechtsverkehr nicht genießen konnten?

Die den im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zugrunde liegenden Erhebungen basieren auf den Erhebungszeitpunkten des EHP-30 zur Visite an Tag 1, zu Monat 1, Monat 3 und Monat 6 in der Studie EDELWEISS 3. In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 wurden die Erhebungen des EHP-30 zu Monat 12 zugrunde gelegt.

Validität

Der EHP-30 ist ein speziell für die Indikation Endometriose entwickelter Fragebogen zur Bewertung von Schmerzen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von betroffenen Frauen (42). Es konnte eine hohe Validität des Instruments festgestellt werden (43, 44).

Zudem wurde eine hohe Korrelation mit dem SF-36 festgestellt, welcher bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde (43). Insgesamt handelt es sich bei dem EHP-30 um ein valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Gesundheitsbezogene Produktivität

Patientenrelevanz

Frauen mit Endometriose haben ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte gesundheitsbezogene Produktivität aufgrund der starken Schmerzsymptome. Je nach Alter der Patientin kann sich das in Fehlzeiten oder Abwesenheiten in Schule, Studium oder der Arbeit äußern. So konnte in einer Übersichtsarbeit gezeigt werden, dass die Dysmenorrhoe zu den häufigsten Gründen für Fehlzeiten in der Schule und Abwesenheiten bei der Arbeit bei jungen Frauen ist (65). Der Verlust der Rollenfunktion kann zudem weiter die psychische Gesundheit der Patientinnen belasten und zu Angstzuständen oder Depressionen führen (41).

In den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 wurde die gesundheitsbezogene Produktivität, als ein weiteres Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, von den Patientinnen selbst angegeben. Gemäß Verfo des G-BA gilt die Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (22). Es handelt sich demnach um einen patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* ist operationalisiert als:

- Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert
- Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall
- Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist

Für die Analysen der Anzahl der Tage mit Arbeitsausfall, mit Schulausfall und an Tagen, an denen ein Hinlegen erforderlich ist, haben die Patientinnen täglich in das eDiary eingetragen,

ob in den letzten 24 Stunden aufgrund der Endometriose-bedingten Schmerzen ein entsprechendes Ereignis eingetreten ist. Zusätzlich füllten die Patientinnen monatlich, beginnend mit Tag 1 der Behandlungsphase (Baseline) den *Health-related productivity questionnaire* (HRPQ) aus. Der HRPQ besteht aus 9 Fragen zur Messung der Auswirkungen der Endometriose-bedingten Schmerzen und die Behandlung dieser Schmerzen auf die Arbeitsproduktivität und die täglichen Aktivitäten der Betroffenen. Die Analyse zur Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert basiert auf den Ergebnissen des HRPQ.

Validität

Bei den Analysen zur gesundheitsbezogenen Produktivität handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Die Patientinnen bewerteten täglich, ob ein Arbeits-/Schulenausfall stattgefunden hat oder ein Hinlegen aufgrund der EAP erforderlich war. Die Fragen zu der gesundheitsbezogenen Produktivität wurden im eDiary und anhand des HRPQ beantwortet.

Der HRPQ ist ein sowohl für die Endometriose als auch für weitere Indikationen validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Produktivität (66, 67). Es konnte gezeigt werden, dass es sich beim HRPQ um einen geeigneten Fragebogen zur Dokumentation der Auswirkungen von Endometriose auf die Produktivität der Betroffenen handelt.

Es handelt sich bei diesem Endpunkt um deskriptive Analysen. Für die Analysen wurden die Ergebnisse der Befragungen über das eDiary und des HRPQ verwendet.

Da die Erhebung der Hauptanalyse zur gesundheitsbezogenen Produktivität, der *Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert* entsprechend der Präspezifikation im CSR getrennt nach Ausfall der beruflichen Arbeit (Angestelltengruppe) bzw. der Arbeit im Haushalt (Haushaltsgruppe) und somit nicht gemäß ITT-Prinzip erfolgte, werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Produktivität ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.

Sicherheit

Im vorliegenden Nutzendossier werden die beiden Sicherheitsendpunkte *Unerwünschte Ereignisse* und *Reduktion der Knochenmineraldichte* dargestellt, um die Sicherheit und Verträglichkeit von dem zu bewertenden Arzneimittel zu bewerten.

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) können je nach Symptom und Schweregrad einen unmittelbaren Einfluss auf die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen haben. Darüber hinaus können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung im Einnahmeverhalten oder zum Therapieabbruch führen, was die Effektivität der Behandlung beeinträchtigen kann.

Gemäß VerfO des G-BA gilt die Verringerung von Nebenwirkungen als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (22).

Operationalisierung

UE sind definiert als jedes nachteilige medizinische Vorkommnis bei einer Studienteilnehmerin, der die Studienmedikation verabreicht wurde, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Es kann sich daher um jedes ungünstige Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit handeln, die zeitlich mit der Verwendung der Studienmedikation in Verbindung steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht oder nicht. In den im vorliegenden Dossier berichteten Analysen sind die Erhebungen eingegangen, die durchgängig im gesamten Studienverlauf der EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 bis Monat 6 bzw. der letzten Dosis Studienmedikation (+ 30 Tage Nachbeobachtung) erfasst wurden. Für die Studie EDELWEISS 6 wurden die UE berücksichtigt, die kontinuierlich bis Monat 12 bzw. der letzten Dosis Studienmedikation (+ 30 Tage Nachbeobachtung) berichtet wurden. Es wurden solche UE in den Analysen in diesem Nutzendossier berücksichtigt, die unter Behandlung auftraten (*treatment-emergent adverse event*, TEAE). Als unter Behandlung auftretend gilt jedes UE, das bei oder nach der Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation auftrat, oder jedes Ereignis, das zu Studienbeginn vorhanden war, sich aber in seiner Intensität verschlechterte oder vom medizinischen Fachpersonal bis zum Ende der Studie als arzneimittelbedingt angesehen wurde.

Der Schweregrad von UE wurde vom medizinischen Fachpersonal gemäß den folgenden Definitionen beurteilt:

- Mild: Die Patientin ist sich des Ereignisses oder Symptoms bewusst, aber das Ereignis oder Symptom ist leicht zu tolerieren (z. B. keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten ist erforderlich).
- Moderat: Die Patientin hat so starke Beschwerden, dass ihr gewohntes Aktivitätslevel beeinträchtigt oder reduziert wird.
- Schwer: Erhebliche Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit: Die Patientin ist nicht in der Lage, ihre üblichen Aktivitäten ausüben und/oder das Leben der Patientin ist durch das Ereignis gefährdet.

Ein schwerwiegendes UE (SUE) war definiert als jedes unerwünschte medizinisches Ereignis oder jede unerwünschte Wirkung, das oder die bei jeglicher Dosis

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung der Patientin oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt,

- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt oder
- ein wichtiges medizinisches Ereignis ist, d. h. medizinisch bedeutsam ist.

In diesem Dossier werden die Gesamtraten der UE vergleichend dargestellt für:

- Jegliche UE
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen

Für folgende UE erfolgt zudem eine deskriptive Darstellung auf Ebene der SOC und PT gemäß MedDRA Version 23.0:

- Jegliche UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest, AESI*) waren nicht präspezifiziert und werden daher in diesem Dossier nicht dargestellt.

Validität

UE wurden in *electronic Case Report Forms* (eCRFs) erfasst. Die Einteilung der UE nach Schweregrad erfolgte gemäß Studienprotokoll anhand präspezifizierter Kriterien. Die Bezeichnung der Art der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 23.0 nach SOC und PT.

Die Dokumentation der UE erfolgte demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (*Good Clinical Practice, GCP*) und entspricht internationalen Standards (68).

Insgesamt ist die Validität der Analysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegeben.

Reduktion der Knochenmineraldichte

Patientenrelevanz

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 (69, 70). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Risiko einer Reduktion der Knochenmineraldichte sicherheitsrelevant. Daher werden die Analysen zu diesem Endpunkt gesondert dargestellt, um die Sicherheit vom zu bewertenden Arzneimittel zu berichten.

Operationalisierung

Der Endpunkt Reduktion der Knochenmineraldichte ist operationalisiert als:

- Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert
- Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert

Die Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses, der gesamten Hüfte und der Lendenwirbelsäule wurde zu Studienbeginn, nach 6 Monaten und nach 6 Monaten Follow-up mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*dual energy X-ray absorptiometry*, DXA) untersucht.

Für eine Patientin musste für alle Scans dasselbe DXA-Gerät verwendet werden. Alle DXA-Scans wurden von einem zentralen, verblindeten Bildgebungslabor ausgewertet. Außerdem wurde die Qualität der DXA-Scans für jedes Studienzentrum zentral überwacht, einschließlich eines Phantomscans und einer monatlichen Überprüfung der täglichen QC-Daten. Falls ein Scan nicht den Qualitätsstandards entsprach, wurde das Studienzentrum aufgefordert, den Scan zu wiederholen. Ein wiederholter Scan war dann erforderlich, wenn ein BMD-Verlust von 5 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert gemessen wurde.

Patientinnen, die an einer Lokalisation (Oberschenkelhals, Hüfte oder Wirbelsäule) einen BMD-Verlust von mehr als 8 % oder einen z-Score $\leq -2,5$ aufwiesen, wurden aus der Studienbehandlung ausgeschlossen und in die Follow-up-Phase aufgenommen (keine Berechtigung zur Teilnahme an Extensionsstudie EDELWEISS 6).

Der z-Score ergibt sich aus der gemessenen Knochenmineraldichte der Patientin und der Standardabweichung und dem Mittelwert der Knochenmineraldichte einer Vergleichsgruppe. Für die Vergleichsgruppen werden Normalwerte Alters- und Geschlechtsangepasster Individuen herangezogen. Ein negativer z-Score bedeutet eine verschlechterte Knochenmineraldichte gegenüber der adjustierten Vergleichsgruppe bzw. Normalbevölkerung. Ein z-Score von -2 bedeutet beispielsweise, dass der Wert der Knochenmineraldichte zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts liegt.

Validität

Gemäß Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften e. V. (DVO) gilt der DXA-Scan als Goldstandard zur Messung der Knochenmineraldichte (71).

Die DXA ist somit eine anerkannte, objektive und adäquate Methode zur quantitativen Messung der Knochenmineraldichte. Insgesamt ist die Validität der Analysen für den Endpunkt Reduktion der Knochenmineraldichte gegeben.

4.2.5.2.4 Statistische Methoden

Wie zuvor beschrieben, wird zur supportiven Darlegung des medizinischen Nutzens von Linzagolix primär die zulassungsrelevante randomisiert kontrollierte Studie EDELWEISS 3 herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Im vorliegenden Nutzendossier werden für die Studie EDELWEISS 3 für die primären und patientenrelevanten sekundären Endpunkte Responderanalysen zu Monat 3 sowie Monat 6 und Kovarianzanalysen mit Veränderung von Behandlungsbeginn (Baseline: Tag 1) zu Monat 3 sowie Monat 6 dargestellt. Die Analysen wurden anteilig post-hoc durchgeführt, um den statistischen Anforderungen des G-BA sowie des IQWiG Methodenpapiers (Version 7.0) zu entsprechen. Eine Übersicht der post-hoc durchgeführten Analysen befindet sich in den Operationalisierungen der Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Die Studie EDELWEISS 6 stellt die Erweiterungsstudie der Placebo-kontrollierten Studie EDELWEISS 3 dar. Da die Studie EDELWEISS 6 keine geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix aufweist, d. h. keine fortlaufende Placebo-Kontrolle umfasst, werden die Ergebnisse dieser Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt, um eine weiterführende Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Linzagolix bis zum Monat 12 zu ermöglichen. Wie zuvor dargelegt, wird die Studie EDELWEISS 2 ebenfalls ausschließlich deskriptiv zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Linzagolix gegenüber dem Placebo-Arm dargestellt, um neben den anteilig post-hoc analysierten Sicherheitsendpunkten der Studie EDELWEISS 3 zu Monat 6 eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Berechnung der post-hoc analysierten Endpunkte erfolgte anhand folgender Methodik:

- **Responderanalysen:** Die Endpunkte wurden im Sinne einer Responderanalyse (Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung) ausgewertet. Die Analyse erfolgte durch ein verallgemeinertes Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen. Die entsprechenden Baseline-Werte wurde als Kovariate ins Modell aufgenommen (eine Ausnahme bildet die Analyse zum PGIC, da es keinen zugeordneten Baseline-Wert gibt). Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der

Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen.

- **Covarianzanalysen und Binomialanalysen:** Die mittlere Veränderung in diesen Endpunkten gegenüber Baseline wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Mittelwertdifferenz gemäß Kleinste-Quadrate-Methode mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Sofern ein statistisch signifikanter Effekt vorlag, wurde basierend hierauf die standardisierte mittlere Differenz in Form von Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet und dargestellt. Die Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen wurde mit Hilfe eines negativ-binomial Modells analysiert. Als abhängige Variable wurde die Anzahl Tage mit uterinen Blutungen eingesetzt, der entsprechende Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus diesem Modell wurde neben den Behandlungsgruppen-individuellen Mittelwerten gemäß Kleinste-Quadrate-Methode mit 95 %-KI auch die Rate Ratio mit 95 %-KI und zugehörigem p-Wert abgeleitet.
- **Sicherheitsanalysen:** Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte durch ein logistisches Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen. Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Link-funktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen. Die mittlere Veränderung der Knochenmineraldichte gegenüber Baseline wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Mittelwertdifferenz gemäß Kleinste-Quadrate-Methode mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde die standardisierte mittlere Differenz in Form von Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.

Die deskriptiv dargestellten Responder-, Covarianz- und Binomialanalysen und die Sicherheitsanalysen werden wie folgt im vorliegenden Nutzendossier beschrieben:

- **Responderanalysen:** Patientinnen mit Ereignis n/N (%) pro dargestelltem Behandlungsarm.
- **Covarianzanalysen und Binomialanalysen:** Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zum definierten Zeitpunkt (N); Mittelwert mit Standardabweichung zu Studienbeginn; Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt; Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt; alle Angaben pro dargestelltem Behandlungsarm. Die Analysen zur Veränderung der

Dyspareunie und zum PSIQ/SSIQ werden ausschließlich entsprechend der Methodik im Studienbericht dargestellt und enthalten die Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 97,5 %-KI und p-Wert.

- **Sicherheitsanalysen:** Patientinnen mit Ereignis n/N (%) pro dargestelltem Behandlungsarm

4.2.5.2.5 Analysepopulationen

Nachfolgend werden die jeweiligen Analysepopulationen getrennt nach den zulassungsrelevanten Studien EDELWEISS 3 (2), EDELWEISS 6 (3) und EDELWEISS 2 (4) berichtet.

EDELWEISS 3

Für die Studie EDELWEISS 3 werden im vorliegenden Dossier Analysen basierend auf den nachfolgend beschriebenen Studienpopulationen berichtet:

FAS (*Full Analysis Set*): Alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des doppelblinden Studienmedikaments erhalten haben, ungeachtet der erhaltenen Behandlung. Die Patientinnen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert. Das FAS war das primäre Analyseset für die Analyse der Wirksamkeitsparameter.

SAF (*Safety Analysis Set*): Alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des doppelblinden Studienmedikaments erhalten haben, ungeachtet der erhaltenen Behandlung. Die Patientinnen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Das SAF war das primäre Analyseset für die Analyse der Sicherheitsendpunkte.

Die “erhaltene Behandlung” wurde als jene Behandlung definiert, die an den meisten Behandlungstagen verabreicht wurde. Diese sollte einer der randomisierten Behandlungsgruppen zugeordnet sein. Die korrekte Zuteilung der Behandlung wurde von einem unverblindeten Team überwacht; es wurde erwartet, dass die Verabreichung einer falschen Behandlung aufgrund von Korrekturmaßnahmen durch dieses Team nur wenige Tage andauern würde.

Mit Ausnahme von 2 Patientinnen, die in den Behandlungsarm Linzagolix 75 mg randomisiert wurden und die Behandlung vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Einnahme der Studienmedikation) abbrachen, erhielten 484 Patientinnen mindestens eine Dosierung der Studienmedikation. Die in den Behandlungsarm mit Linzagolix in der Dosierung von 75 mg randomisierten Patientinnen, die die Behandlung vor Tag 1 abbrachen, sind für die im vorliegenden Nutzendossier dargelegten Analysen nicht relevant, da für das vorliegende Anwendungsgebiet Linzagolix ausschließlich in der Dosierung von 200 mg unter Zugabe einer ABT zugelassen ist. Sowohl das SAF als auch das FAS umfassen entsprechend 484 Patientinnen. Dabei waren dem Studienarm mit Linzagolix in der Dosierung von 200 mg + ABT sowie dem Placeboarm jeweils 162 Patientinnen zugeteilt (siehe Tabelle 4-17). Das SAF sowie das FAS berücksichtigten in den jeweiligen Behandlungsgruppen dieselben Patientinnen, da alle Studienteilnehmerinnen die Behandlung erhielten, die ihrer geplanten Behandlungsgruppe entsprach (d. h. wie randomisiert).

EDELWEISS 6

Für die Studie EDELWEISS 6 werden im vorliegenden Dossier Analysen basierend auf den nachfolgend beschriebenen Studienpopulationen berichtet:

TEAS (*Treatment Extension Analysis Set*): Alle Patientinnen aus der Hauptstudie EDELWEISS 3, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Patientinnen, die zur Visite in Monat 6 (Beginn der Studie EDELWEISS 6) ein entsprechendes Ausschlusskriterium der Studie EDELWEISS 6 erfüllten, wurden in diesem Analyse-Set nicht berücksichtigt. Diese Patientinnen wurden von der Studienbehandlung zurückgezogen und traten in die Nachbeobachtungsphase der EDELWEISS 3 ein. Die Patientinnen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung ausgewertet. Das TEAS war das primäre Analyseset für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte.

ESAF (*Extension Safety Analysis Set*): Alle in die Studie EDELWEISS 6 randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, unabhängig von der erhaltenen Behandlung. Die Patientinnen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Das ESAF war das primäre Analyseset für die Analyse der Sicherheitsendpunkte.

EDELWEISS 2

Für die Studie EDELWEISS 2 werden im vorliegenden Dossier Analysen basierend auf der nachfolgend beschriebenen Studienpopulation berichtet:

SAF (*Safety Analysis Set*): Alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des doppelblinden Studienmedikaments erhalten haben, ungeachtet der erhaltenen Behandlung. Die Patientinnen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Das SAF war das primäre Analyseset für die Analyse der Sicherheitsendpunkte.

Die "erhaltene Behandlung" wurde als diejenige definiert, die an den meisten Behandlungstagen verabreicht wurde. Diese sollte einer der randomisierten Behandlungsgruppen zugeordnet sein. Die korrekte Zuteilung der Behandlung wurde von einem unverblindeten Team überwacht; es wurde erwartet, dass die Verabreichung einer falschen Behandlung aufgrund von Korrekturmaßnahmen durch dieses Team nur wenige Tage andauern würde.

Da die Zahl der randomisierten und behandelten Patientinnen zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie nicht ausreichte, wurden keine Analysen zur Wirksamkeit durchgeführt und ein FAS nicht definiert.

In Abschnitt 4.3.1.3 sind in der Operationalisierung der Endpunkte die jeweils berücksichtigten Analyse-Populationen benannt. In Tabelle 4-17 ist die Anzahl der Patientinnen der im Dossier berichteten Analyse-Populationen der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 dargestellt.

Tabelle 4-17: Anzahl der Patientinnen der im Dossier berichteten Analyse-Populationen der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2

Analyse-Set	Linzagolix 200 mg + ABT	Kontrollarm	Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT
EDELWEISS 3			
FAS	162	162	n. a.
SAF	162	162	n. a.
EDELWEISS 6			
TEAS	121	n. a.	57
ESAF	122	n. a.	57
EDELWEISS 2			
SAF	29	27	n. a.
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ESAF: <i>Extension Safety Analysis Set</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; SAF: <i>Safety Analysis-Set</i> ; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (2-4)			

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß den Vorgaben des GBA soll eine Meta-Analyse nur durchgeführt werden, wenn mehrere Studien vorliegen, die sowohl aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) als auch methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. In dem vorliegenden Dossier wird im Rahmen der supportiven Studiendarstellung keine Meta-Analyse präsentiert. Obwohl das Studiendesign der beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 hinsichtlich der Basisdemographika grundsätzlich vergleichbar ist, wurde die Studie EDELWEISS 2 aufgrund der COVID-19 Pandemie vorzeitig abgebrochen. Dies führte zu einer unzureichenden Anzahl von 84 Patientinnen, die in die Studie EDELWEISS 2 eingeschlossen werden konnten. Dabei waren 29 Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix in der Dosierung von 200 mg + ABT und 27 Patientinnen im Placeboarm eingeschlossen (SAF). In der Konsequenz wurden in der Studie EDELWEISS 2 entgegen der ursprünglichen Planung ausschließlich die Sicherheitsendpunkte analysiert. Unter Berücksichtigung der begrenzten Aussagekraft der Ergebnisse der Studie EDELWEISS 2 sowie dem limitierten Erkenntnisgewinn einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der EDELWEISS 2- und EDELWEISS 3-Studien, wird ein Verzicht auf eine meta-analytische Darstellung der

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Ergebnisse dieser beiden Studien als sachgerecht erachtet. Die Ergebnisse der erhobenen Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 2 werden ergänzend deskriptiv zu Monat 6 neben den anteilig post-hoc analysierten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten der Studie EDELWEISS 3 dargestellt, um gleichwohl eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 werden in diesem Dossier supportiv zur Evaluation des medizinischen Nutzens von Linzagolix dargestellt. Die vorbenannten zulassungsrelevanten Studien erfüllen nicht vollständig die formalen Anforderungen zur Evidenzdarstellung gegenüber der zVT, sodass ein formaler Zusatznutzen nicht abgeleitet wird. Dennoch wird die vorliegende Evidenz als adäquat angesehen, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix gegenüber einem abwartenden Vorgehen zu quantifizieren.

Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird in diesem Dossier aufgrund des supportiven Charakters der Ergebnisdarstellung verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse der für die Zulassung relevanten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 werden in diesem Dossier unterstützend zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix dargestellt. Die genannten zulassungsrelevanten Studien erfüllen nicht vollständig die formalen Anforderungen zur Evidenzdarstellung im Vergleich zur zVT, sodass kein formaler Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Dennoch wird die vorliegende Evidenz als adäquat angesehen, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen zu quantifizieren.

Subgruppenanalysen werden in diesem Dossier aufgrund des supportiven Charakters der Ergebnisdarstellung nicht dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da keine geeigneten Studien identifiziert wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
18-OBE2109-003 EDELWEISS 3 NCT03992846	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate Analysezeitpunkte: Monat 3, Monat 6	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 200 mg + ABT, Placebo
19-OBE2109-006 EDELWEISS 6 NCT04335591	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate Analysezeitpunkte: Monat 6	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 200 mg + ABT
18-OBE2109-002 EDELWEISS 2 NCT03986944	ja	nein ^b	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate, vorzeitig beendet	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 200 mg + ABT, Placebo
19-OBE2109-005 EDELWEISS 5 NCT04372121	ja	nein ^b	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate, vorzeitig beendet	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 200 mg + ABT
15-OBE2109-001 EDELWEISS 1 NCT02778399	nein	nein ^{b,c}	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate Analysezeitpunkte: Woche 12, Woche 24	Linzagolix 50 mg, Linzagolix 75 mg, Linzagolix 75 mg titriert, Linzagolix 100 mg, Linzagolix 200 mg, Placebo/Linzagolix 100 mg
KLH1201 NCT01395940	nein	nein ^{a,c}	abgeschlossen	Studiendauer: 8 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 8	Linzagolix 50 mg, Linzagolix 200 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KLH1202 NCT01533532	nein	nein ^{a, c}	abgeschlossen	Studiendauer: 12 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 12	Linzagolix 50 mg, Linzagolix 100 mg, Linzagolix 200 mg
KLH1203 NCT01629420	nein	nein ^{a, c}	abgeschlossen	Studiendauer: 8 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 8	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 150 mg
KLH1204 NCT02778919	nein	nein ^{a, c}	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate Analysezeitpunkte: Woche 12 Woche 24	Linzagolix 25 mg Linzagolix 50 mg, Linzagolix 75 mg, Linzagolix 100 mg Leuprorelin, Placebo

a: Sponsor der Studie war Kissei Pharmaceutical Co. Limited. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist. b: Sponsor der Studie war ObsEva SA. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist.

c: Es handelt sich nicht direkt um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers im Sinne des Abschnitts 4.3.1.1.1 im engeren Sinne, d. h. weder eine zulassungsbegründende Studie noch RCT, an der Theramex finanziell als Sponsor o. ä. beteiligt war (s. auch Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie in Tabelle 4-19). Die Nennung an dieser Stelle erfolgt ausschließlich aus Gründen der Transparenz.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-18 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus im vorliegenden Anwendungsgebiet zum 18.11.2024 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
18-OBE2109-003 EDELWEISS 3 NCT03992846	<p>A3 Abweichende Vergleichstherapie</p> <p>In der Studie EDELWEISS 3 wird die Behandlung mit Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm mit Placebo verglichen. Ein direkter Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und der in Abschnitt 4.2.2 entsprechend definierten Vergleichstherapie zur Studien-selektion liegt nicht vor.</p> <p>Anmerkung</p> <p><i>Die zulassungsbegründende Studie EDELWEISS 3 wird aufgrund mangelnder direkter als auch indirekter vergleichender Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gemäß Fragestellung des Dossiers herangezogen, jedoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).</i></p>
19-OBE2109-006 EDELWEISS 6 NCT04335591	<p>A3 Abweichende Vergleichstherapie</p> <p>Die Studie EDELWEISS 6 ist die Erweiterungsstudie von EDELWEISS 3. In der Studie EDELWEISS 6 wird die Behandlung mit Linzagolix 75 mg gegenüber Linzagolix 200 mg + ABT verglichen. Ein direkter Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und der in Abschnitt 4.2.2 entsprechend definierten Vergleichstherapie zur Studien-selektion liegt nicht vor.</p> <p>Anmerkung</p> <p><i>Die zulassungsbegründende Studie EDELWEISS 6 wird aufgrund mangelnder direkter als auch indirekter vergleichender Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gemäß Fragestellung des Dossiers herangezogen. Da die Studie EDELWEISS 6 keine geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix aufweist, d. h. keine fortlaufende Placebo-Kontrolle umfasst, wird diese Studie nicht zur Darlegung des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogen, jedoch ergänzend deskriptiv dargestellt, um eine weiterführende Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Linzagolix bis zum Monat 12 zu ermöglichen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).</i></p>

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
18-OBE2109-002 EDELWEISS 2 NCT03986944	<p>A3 Abweichende Vergleichstherapie</p> <p>In der Studie EDELWEISS 2 wird die Behandlung mit Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm mit Placebo verglichen. Ein direkter Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und der in Abschnitt 4.2.2 entsprechend definierten Vergleichstherapie zur Studien-selektion liegt nicht vor.</p> <p>Anmerkung</p> <p><i>Die Studie EDELWEISS 2 wurde aufgrund der COVID-19 Pandemie vorzeitig beendet. Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie wurden keine Analysen zur Wirksamkeit von Linzagolix durchgeführt, sondern nur Sicherheitsdaten analysiert. Diese werden aufgrund mangelnder direkter als auch indirekter vergleichender Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gemäß Fragestellung des Dossiers herangezogen. Die Ergebnisse der erhobenen Sicherheitsendpunkte der Studie EDELWEISS 2 werden ergänzend deskriptiv zu den Sicherheitsendpunkten der Studie EDELWEISS 3 dargestellt, um eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).</i></p>
19-OBE2109-005 EDELWEISS 5 NCT04372121	<p>A3 Abweichende Vergleichstherapie</p> <p>Die Studie EDELWEISS 5 ist die Erweiterungsstudie von EDELWEISS 2. In der Studie EDELWEISS 5 wird die Behandlung mit Linzagolix 75 mg gegenüber Linzagolix 200 mg + ABT verglichen. Ein direkter Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT und der in Abschnitt 4.2.2 entsprechend definierten Vergleichstherapie zur Studien-selektion liegt nicht vor.</p> <p>Anmerkung</p> <p><i>Die Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 2 (EDELWEISS 5) wird im vorliegenden Dossier nicht weiter supportiv berichtet, da aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Hauptstudie EDELWEISS 2 und der dementsprechend unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in dieser Studie, lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT weiterbehandelt wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).</i></p>
15-OBE2109-001 EDELWEISS 1 NCT02778399	<p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>In der Studie EDELWEISS 1 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 50 mg, 75 mg, 100 mg und 200 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix ohne ABT entspricht nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p>
KLH1201 NCT01395940	<p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>In der Studie KLH1201 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 50 mg und 200 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix ohne ABT entspricht nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p> <p>A7 Studiendauer</p> <p>Die Studie KLH1201 hatte eine Studiendauer von 8 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.</p>

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KLH1202 NCT01533532	<p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>In der Studie KLH1202 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 50 mg, 100 mg und 200 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix ohne ABT entspricht nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p> <p>A7 Studiendauer</p> <p>Die Studie KLH1202 hatte eine Studiendauer von 12 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.</p>
KLH1203 NCT01629420	<p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>In der Studie KLH1203 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 75 mg und 150 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix in den untersuchten Dosierungen und ohne ABT entspricht nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p> <p>A7 Abweichende Studiendauer</p> <p>Die Studie KLH1203 hatte eine Studiendauer von 8 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.</p>
KLH1204 NCT02778919	<p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>In der Studie KLH12042 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 25 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix in den untersuchten Dosierungen und ohne ABT entspricht nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Insofern in der bibliographischen Literaturrecherche (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.2) Studien, die in Tabelle 4-18 gelistet sind, im Screening von Titeln und Publikations-Abstracts zweifelsfrei identifiziert werden konnten (z. B. auf Basis von Studien-Kennungsnummern) und aus Gründen entsprechend der Darstellung in Tabelle 4-19 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, konnten diese bereits auf Ebene des Titel- & Abstract-Screenings ausgeschlossen werden, in Übereinstimmung mit den im Abschnitt 4.2.2 definierten Ausschlusskriterien der jeweiligen Suchanforderung.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

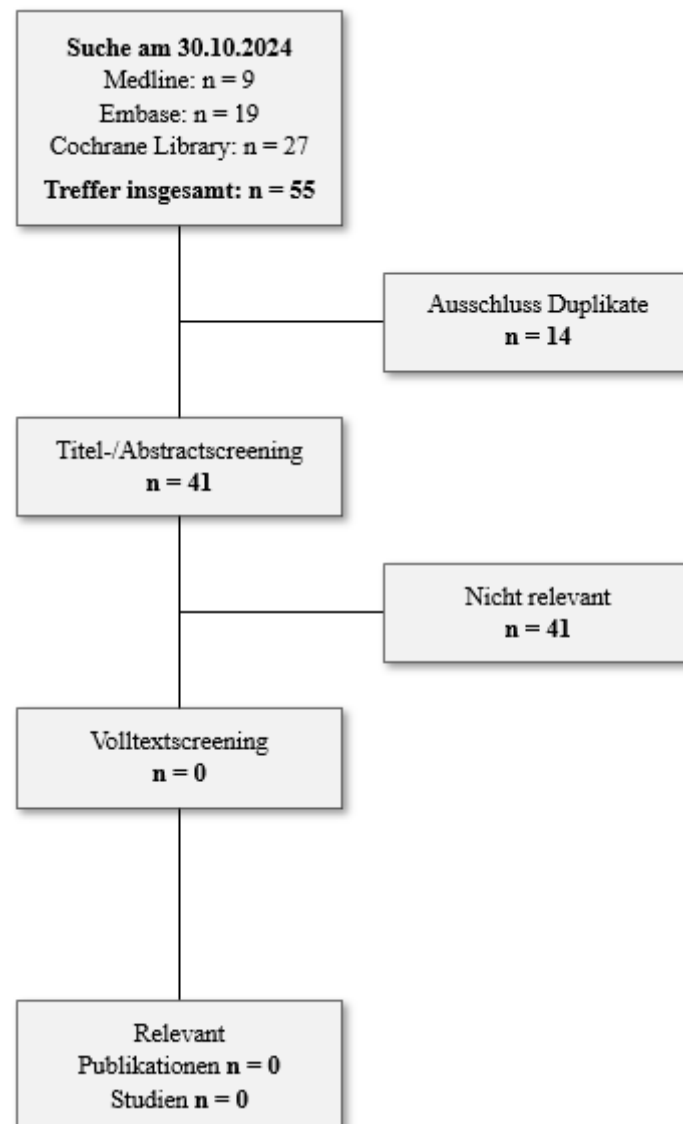


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach direkt-vergleichenden, randomisiert-kontrollierten Studien von Linzagolix gegenüber der zVT

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 30.10.2024 in Übereinstimmung mit den in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und *Cochrane Library* ergab insgesamt 55 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und vollständigem Ausschluss nicht relevanter Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract wurden keine weiteren Treffer im Volltext gesichtet. In der bibliografischen Literaturrecherche wurden somit keine relevanten Publikationen zu direkt-vergleichenden randomisiert-kontrollierten Studien zu Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT herangezogen werden können.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-18) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern *Clinicaltrials.gov*, EU-CTR und ICTRP wurde am 06.11.2024 mit den in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategien durchgeführt. Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Linzagolix identifiziert, die die vom G-BA bestimmte zVT im Studiendesign korrekt abbildet. Eine detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Studien einschließlich Ausschlussgründe findet sich in Anhang 4-D.

Über die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde somit keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert. Eine ergänzende Suche im Suchportal *Clinical Data* der EMA und Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, wurde folglich nicht durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-18) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studien-ergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Über die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert. Eine ergänzende Suche auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen zu direkt vergleichenden Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, wurde folglich nicht durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
18-OBE210 9-003 EDELW EISS 3 NCT039 92846	ja	nein ^e	ja	ja (2)	ja (72-75)	ja (76)
19-OBE210 9-006 EDELW EISS 6 NCT043 35591	ja	nein ^e	ja	ja (3)	ja (77-85)	nein
18-OBE210 9-002 EDELW EISS 2 NCT039 86944	ja	nein ^f	ja	ja (4)	ja (86, 87)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Sponsor der Studie war Kissei Pharmaceutical Co. Limited. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist.</p> <p>f: Sponsor der Studie war ObsEva SA. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist.</p>						

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte im Rahmen der Informationsbeschaffung keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten Vergleich abbildet (1). Die zulassungsrelevante randomisiert kontrollierte Studie EDELWEISS 3 (NCT03992846) wird in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt, ergänzt um eine weitere deskriptive Darstellung der pivotalen Studien EDELWEISS 6 (NCT04335591) und EDELWEISS 2 (NCT03986944). Die Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 2 (EDELWEISS 5) wird im vorliegenden Dossier nicht weiter supportiv berichtet, da aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Hauptstudie EDELWEISS 2 und der dementsprechend unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in dieser Studie, lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT weiterbehandelt wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EDELWEISS 3	RCT, doppelblind, parallel, Phase III; Zuteilungsverhältnis 1:1:1	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen	Gesamt: n = 486 Placebo (n = 162) Linzagolix 75 mg (n = 162) Linzagolix 200 mg + ABT (n = 162)	<u>Studiendauer</u> <i>Screening:</i> Bis maximal 3 Monate <i>Behandlungsphase:</i> 6 Monate <i>Follow-up</i> 6 Monate behandlungsfreie Nachbeobachtung <i>oder</i> Entscheidung zur Teilnahme an Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 <u>Analysezeitpunkte</u> <i>primäre Endpunkte:</i> Monat 3 <i>Gewichtete sekundäre Endpunkte:</i> Monat 6 <i>Weitere sekundäre Endpunkte:</i> Monat 1, Monat 2, Monat 3, Monat 4, Monat 5, Monat 6 <i>Follow-up:</i> Monat 12	Europa (Österreich, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Ungarn, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine, Großbritannien) Nordamerika (USA) 13. Juni 2019 bis 01. April 2022	<u>Co-Primäre Endpunkte:</u> • Reduktion der Dysmenorrhoe • Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> • Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes • Reduktion der Dyschezie • Reduktion der Dyspareunie • Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen • EHP-30 Fragebogen • PGI Fragebogen • PROMIS Fatigue – Short Form 6a • PSIQ/SSIQ

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS • Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags • Gesundheitsbezogene Produktivität • Unerwünschte Ereignisse <p><u>Klinisch relevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Knochenmineraldichte
EDELWEISS 6	RCT, doppelblind, prospektiv, Phase III; Zuteilungsverhältnis 1:1 für Patientinnen, die in der Hauptstudie (EDELWEISS 3) Placebo erhielten; Patientinnen die in der Hauptstudie eine aktive Behandlung	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen, die in der Hauptstudie bereits eine 6-monatige Behandlung mit Linzagolix in einer Dosierung von 75 mg allein	Gesamt: n = 356 Placebo → Linzagolix 75 mg (n = 58) Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT (n = 57) Linzagolix 75 mg (n = 119) Linzagolix 200 mg + ABT (n = 122)	<u>Studiendauer:</u> Behandlungsphase: 6 Monate Follow-up: 6 Monate behandlungsfreie Nachbeobachtung <u>Analysezeitpunkte</u> primäre Endpunkte: Monat 12 sekundäre Endpunkte: monatlich bis Monat 12	Europa (Österreich, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine) Nordamerika (USA) 05. März 2020 bis 13. Februar 2023	<u>Co-Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Dysmenorrhoe • Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Gesamtbecken-schmerzes

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	erhielten, setzen diese fort	oder 200 mg + ABT abgeschlossen haben		<i>Follow-up:</i> Monat 18		<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Dyschezie • Reduktion der Dyspareunie • Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen • EHP-30 Fragebogen • PGI Fragebogen • PROMIS Fatigue – Short Form 6a • PSIQ/SSIQ • EQ-5D VAS • Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags • Gesundheitsbezogene Produktivität • Unterwünschte Ereignisse <p><u>Klinisch relevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Knochenmineraldichte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EDELWEISS 2	RCT, doppelblind, parallel, Phase III; Zuteilungsverhältnis 1:1:1	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen	Gesamt n = 85 Placebo (n = 28) Linzagolix 75 mg (n = 28) Linzagolix 200 mg + ABT (n = 29)	<u>Studiendauer</u> <i>Screening:</i> Bis maximal 3 Monate <i>Behandlungsphase:</i> 6 Monate <i>Follow-up</i> 6 Monate behandlungsfreie Nachbeobachtung <i>oder</i> Entscheidung zur Teilnahme an Erweiterungsstudie EDELWEISS 5 <u>Analysezeitpunkte</u> <i>Wirksamkeitsendpunkte:</i> Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs aufgrund der COVID 19 Pandemie wurden keine Wirksamkeitsanalysen durchgeführt <i>Sicherheitsendpunkte:</i> Die Sicherheitsendpunkte wurden für das SAF bis Monat 6 und für das Follow-up SAF bis Monat 12 ausgewertet.	Nordamerika (USA (einschließlich Puerto Rico), Kanada) 13. Mai 2019 bis 16. Februar 2021 (vorzeitiger Studienabbruch)	Da die Zahl der randomisierten und behandelten Patientinnen zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie unzureichend war, wurden keine Wirksamkeitsanalysen durchgeführt. Bzgl. sicherheitsrelevanter Endpunkte wurden folgende Analysen durchgeführt: <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> • Unterwünschte Ereignisse <u>Klinisch relevante sekundäre Endpunkte:</u> • Reduktion der Knochenmineraldichte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzgl.: bezüglich; COVID 19: Coronavirus-Krankheit 2019; EHP-30: <i>Endometriosis health profile-30</i> ; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensionen visuelle Analogskala; etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen; PGI: <i>Patient Global Impression</i> ; PROMIS: <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (Fatigue short form)</i> ; PSIQ/SSIQ: <i>Physician/Subject Surgery Intention Question</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; USA: Vereinigten Staaten von Amerika; z. B: zum Beispiel						

Im vorliegenden Nutzendossier werden in der Ergebnisbeschreibung zu den dargelegten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 die Studienarme unter Einsatz der Dosierung von 75 mg Linzagolix nicht weiter betrachtet, da diese Dosierung nicht Teil der Zulassung von Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet ist (21). In der vorliegenden Studienbeschreibung ist sie zur Darlegung des vollständigen Studiendesigns dennoch abgebildet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1 (Kontrollarm)		Gruppe 3 (Linzagolix 200 mg + ABT)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>																				
EDELWEISS 3	Placebo Linzagolix + Placebo E2/NETA	Linzagolix 75 mg + Placebo E2/NETA	Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg	<p>Zulässige Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere als die im Prüfplan ausgeschlossenen Medikamente (siehe unzulässige Begleitmedikation), die für das Wohlergehen der Patientin erforderlich waren und/oder die nicht mit der Studienmedikation interferierten, konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. • Während der Screening-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase waren nur die vom Sponsor bereitgestellten/verordneten Analgetika erlaubt. Die zur Verfügung gestellten/verordneten Analgetika sollten nur dann eingenommen werden, wenn dies zur Behandlung von Schmerzen erforderlich war. Zugelassene Opioid-Analgetika wurden entsprechend den örtlichen Vorgaben verschrieben und verabreicht. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Erlaubte Notfallanalgetika</th> </tr> <tr> <th>Analgetika-Klasse</th> <th>Wirkstoff und Dosierung (Anwendung gemäß Fachinformation)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NSAID</td> <td>Ibuprofen 200 mg</td> </tr> <tr> <td>Opioid-Analgetikum</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Allgemein^{a,b,c}</td> <td>Hydrocodon 5 mg + Acetaminophen 300 mg</td> </tr> <tr> <td>Österreich/Bulgarien^{a,b}</td> <td>Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg</td> </tr> <tr> <td>Tschechien^{a,b}</td> <td>Codein 30 mg; Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg</td> </tr> <tr> <td>Frankreich^{a,b}</td> <td>Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg</td> </tr> <tr> <td>Ungarn^{a,b}</td> <td>Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg</td> </tr> <tr> <td>Polen^{a,b}</td> <td>Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Erlaubte Notfallanalgetika		Analgetika-Klasse	Wirkstoff und Dosierung (Anwendung gemäß Fachinformation)	NSAID	Ibuprofen 200 mg	Opioid-Analgetikum		Allgemein ^{a,b,c}	Hydrocodon 5 mg + Acetaminophen 300 mg	Österreich/Bulgarien ^{a,b}	Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg	Tschechien ^{a,b}	Codein 30 mg; Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg	Frankreich ^{a,b}	Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg	Ungarn ^{a,b}	Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg	Polen ^{a,b}	Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg
Erlaubte Notfallanalgetika																								
Analgetika-Klasse	Wirkstoff und Dosierung (Anwendung gemäß Fachinformation)																							
NSAID	Ibuprofen 200 mg																							
Opioid-Analgetikum																								
Allgemein ^{a,b,c}	Hydrocodon 5 mg + Acetaminophen 300 mg																							
Österreich/Bulgarien ^{a,b}	Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg																							
Tschechien ^{a,b}	Codein 30 mg; Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg																							
Frankreich ^{a,b}	Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg																							
Ungarn ^{a,b}	Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg; Codein 30 mg; Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg																							
Polen ^{a,b}	Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg																							
EDELWEISS 6	Mit Beginn der Erweiterungsstudie: 50 % wechselt auf Linzagolix 75 mg + Placebo E2/NETA, 50 % wechselt auf Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/NETA 0,5 mg	Linzagolix 75 mg + Placebo E2/NETA	Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg																					
EDELWEISS 2	Placebo Linzagolix + Placebo E2/NETA	Linzagolix 75 mg + Placebo E2/NETA	Linzagolix 200 mg + E2 1 mg/ NETA 0,5 mg																					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Gruppe 1 (Kontrollarm)		Gruppe 3 (Linzagolix 200 mg + ABT)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>	
				<p>Rumänien^{a,b}</p> <p>Spanien^{a,b}</p> <p>Ukraine^{a,b}</p>	<p>Codein 30 mg; Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg</p> <p>Paracetamol 500 mg + Codein 30 mg Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg</p> <p>Keine Angabe</p>
				<p>a: EDELWEISS 3 b: EDELWEISS 6 c: EDELWEISS 2</p>	
				<ul style="list-style-type: none"> Um mögliche Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte zu verhindern oder zu minimieren, erhielten die Patientinnen Kalzium (500 - 1000 mg) und Vitamin D (400 IU), die sie bis zum Ende der Studie täglich einnehmen sollten. Die Einnahme sollte bei jedem Studienbesuch im eCRF erfasst werden. Aufgrund des unbekanntem Interaktionspotenzials sollte die Einnahme mindestens 4 Stunden von der Einnahme von Linzagolix entfernt sein. Falls erforderlich, konnte die Dosis der Kalzium- oder Vitamin-D-Supplementierung nach Ermessen des Prüfarztes reduziert oder abgesetzt werden. <p>Verhütung/Kontrazeptiva</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Patientinnen war eine nicht-hormonelle Empfängnisverhütung vom Beginn der Screening-Phase bis drei Monate nach Ende der Behandlung erforderlich. Es eine Kombination aus zwei nicht-hormonellen Empfängnisverhütungsmethoden vorgeschrieben, z. B. ein Kondom mit Spermizid oder Kondom mit Diaphragma. Geeignete Kondome mit Spermizid wurden den Patientinnen für die Dauer der Studie kostenlos zur Verfügung gestellt. Nach Ablauf von drei Monaten nach Ende des Behandlungszeitraums bis zum Ende des <i>Follow-up</i>-Zeitraumes war weiterhin eine Empfängnisverhütung erforderlich, jedoch war eine hormonelle Empfängnisverhütung zulässig. 	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Gruppe 1 (Kontrollarm)		Gruppe 3 (Linzagolix 200 mg + ABT)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
				<p>Unzulässige Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente, die in den Ausschlusskriterien (siehe unten) aufgeführt sind, waren bis zum Ende der Behandlung verboten. Um Patientinnen, die aktuell unzulässige Begleitbehandlungen einnahmen, für eine mögliche Teilnahme an dieser Studie in Betracht zu ziehen, musste der Prüfarzt sicherstellen, dass die Patientin vor dem Screening eine ausreichende Washout-Phase hatte (siehe Einschlusskriterien). • Starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren waren bis zum Ende der Behandlung im Hinblick auf die ABT unzulässig. • Linzagolix gilt als schwacher Inhibitor von CYP2C8. Substrate für CYP2C8 mit einem engen therapeutischen Index sollten mit Vorsicht verabreicht werden. • Die hormonelle Empfängnisverhütung einschließlich der Hormonspirale musste nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 3 Monate nach Ende der Behandlung eingestellt werden. • Sofern eine unzulässige Begleitbehandlung für das Wohlergehen der Patientin notwendig war, musste der Sponsor benachrichtigt werden. Mögliche Alternativen waren möglichst vor der Verabreichung der unzulässigen Behandlung zu erörtern, wann immer dies möglich war.
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CYP: Cytochrom P; E2: Estradiol; eCRF: <i>Electronic case report form</i>; etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; IU: Internationale Einheit; mg: Milligramm; NETA: Norethisteronacetat; NSAID: Nichtsteroidales Antirheumatikum; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; z. B: zum Beispiel</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	EDELWEISS 3 ^a		EDELWEISS 6 ^b	EDELWEISS 2 ^d	
	Kontrollarm (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Kontrollarm (N = 27)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)
Demografische Charakteristika					
Alter [Jahre]					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	34,9 (6,8)	34,6 (6,8)	34,9 (6,8)	32,1 (6,9)	33,4 (6,4)
Median	35,0	35,0	35,0	31,0	34,0
Q1; Q3	31,0; 40,0	30,0; 40,0	30,0; 40,0	26,0; 37,0	29,0; 37,0
Min; Max	18; 49	18; 49	19; 49	21; 46	19; 45
Ethnie [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen	0	1 (0,6)	0	1 (3,7)	0
Asiatisch	0	0	0	1 (3,7)	0
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,2)	1 (0,6)	1 (0,8)	5 (18,5)	1 (3,4)
Kaukasisch	160 (98,8)	159 (98,1)	119 (98,3)	20 (74,1)	27 (93,1)
Andere	0	0	0	0	0
Multiple	0	1 (0,6)	1 (0,8)	0	1 (3,4)
Ethnizität [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Hispanoamerikanisch oder Latino	1 (0,6)	7 (4,3)	5 (4,1)	9 (33,3)	12 (41,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	EDELWEISS 3 ^a		EDELWEISS 6 ^b	EDELWEISS 2 ^d	
	Kontrollarm (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Kontrollarm (N = 27)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)
Nicht Hispano-amerikanisch oder Latino	161 (99,4)	155 (95,7)	116 (95,9)	18 (66,7)	17 (58,6)
Keine Angabe	0	0	0	0	0
Gewicht [kg]					
n	162	161	120	27	29
Mittelwert (SD)	65,81 (11,96)	65,75 (14,75)	65,255 (13,545)	71,280 (16,050)	76,540 (20,207)
Median	63,4	61,0	60,95	69,950	72,120
Q1; Q3	58,0; 70,0	56,0; 73,0	55,50; 72,50	60,240; 83,400	65,320; 84,820
Min; Max	46,1; 110,0	47,0; 143,9	47,0; 117,2	43,09; 103,42	48,08; 135,00
BMI [kg/m²]					
n	162	161	120	27	29
Mittelwert (SD)	24,14 (4,44)	24,09 (5,17)	23,83 (4,59)	26,61 (5,84)	28,54 (8,48)
Median	23,0	22,9	22,85	26,00	26,30
Q1; Q3	21,0; 26,4	20,4; 26,3	20,35; 25,80	22,30; 30,60	24,00; 30,10
Min; Max	18,0; 40,9	17,6; 52,8	17,6; 40,6	15,3; 37,9	19,4; 58,4
Krankheitsspezifische Charakteristika					
Durchschnittliche Dauer des Menstruationszyklus^c [Tage]					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	27,58 (3,34)	27,86 (2,94)	27,97 (3,04)	28,57 (3,37)	28,17 (2,53)
Median	27,00	27,50	27,50	28,00	28,50
Q1; Q3	25,00; 29,50	26,00; 29,00	26,00; 29,00	26,00; 30,50	26,50; 30,50
Min; Max	21,0; 37,5	22,5; 37,5	23,0; 37,5	23,0; 38,0	23,0; 32,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	EDELWEISS 3 ^a		EDELWEISS 6 ^b	EDELWEISS 2 ^d	
	Kontrollarm (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Kontrollarm (N = 27)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)
Durchschnittliche Anzahl von Tagen mit Gebärmutterblutung [Tage]					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	6,26 (2,34)	6,68 (2,14)	6,76 (2,15)	7,11 (1,79)	6,93 (1,89)
Median	6,00	6,50	6,50	7,00	7,00
Q1; Q3	5,00; 7,00	5,00; 7,50	5,00; 7,50	6,00; 8,50	5,50; 8,50
Min; Max	2,5; 25,5	3,0; 15,0	3,0; 15,0	3,5; 10,5	4,0; 11,5
Gesamtbeckenschmerz VRS zur Baseline ^c					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	1,90 (0,40)	1,92 (0,42)	1,90 (0,39)	1,82 (0,57)	1,75 (0,42)
Median	1,94	1,96	1,94	1,78	1,64
Q1; Q3	1,62; 2,17	1,64; 2,18	1,65; 2,14	1,40; 2,22	1,44; 2,04
Min; Max	0,9; 3,0	0,7; 3,0	0,7; 3,0	0,7; 2,9	1,0; 2,5
Dysmenorrhoe VRS zur Baseline					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	2,29 (0,43)	2,29 (0,43)	2,28 (0,40)	2,23 (0,46)	2,07 (0,44)
Median	2,32	2,30	2,29	2,31	2,07
Q1; Q3	2,00; 2,64	2,00; 2,62	2,00; 2,60	1,80; 2,65	1,84; 2,25
Min; Max	1,2; 3,0	1,1; 3,0	1,1; 3,0	1,2; 3,0	0,8; 2,9
Nicht-menstruelle Beckenschmerzen VRS zur Baseline					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	1,78 (0,44)	1,80 (0,46)	1,77 (0,43)	1,66 (0,66)	1,62 (0,48)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	EDELWEISS 3 ^a		EDELWEISS 6 ^b	EDELWEISS 2 ^d	
	Kontrollarm (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Kontrollarm (N = 27)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)
Median	1,80	1,84	1,81	1,59	1,53
Q1; Q3	1,47; 2,05	1,46; 2,10	1,47; 2,05	1,16; 2,17	1,17; 2,07
Min; Max	0,6; 3,0	0,4; 3,0	0,4; 3,0	0,5; 2,9	0,9; 2,4
Analgetikagebrauch an Blutungstagen zur Baseline [Anzahl an Tabletten/Tag]					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	1,65 (1,45)	2,01 (1,95)	2,11 (1,79)	2,08 (2,01)	2,76 (2,42)
Median	1,27	1,39	1,60	1,76	2,18
Q1; Q3	0,62; 2,31	0,80; 2,77	0,88; 2,90	0,38; 3,00	1,31; 4,28
Min; Max	0,0; 6,6	0,0; 12,3	0,0; 10,1	0,0; 9,7	0,0; 10,0
Analgetikagebrauch an blutungsfreien Tagen zur Baseline [Anzahl an Tabletten/Tag]					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	0,78 (0,98)	1,08 (1,26)	1,11 (1,12)	1,08 (1,11)	1,44 (1,58)
Median	0,40	0,64	0,74	0,70	1,21
Q1; Q3	0,13; 1,03	0,21; 1,50	0,23; 1,70	0,13; 1,75	0,17; 2,14
Min; Max	0,0; 5,4	0,0; 7,5	0,0; 5,4	0,0; 3,3	0,0; 6,8
Zeit seit dem ersten Aufsuchen einer medizinischen Diagnose/ Behandlung [Jahre]					
n	160	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	4,94 (4,51)	5,50 (4,74)	5,36 (3,99)	7,95 (7,77)	7,14 (4,98)
Median	3,46	4,44	4,55	5,07	5,52
Q1; Q3	1,70; 7,02	2,22; 7,93	2,32; 7,93	1,95; 14,53	3,89; 10,08
Min; Max	0,2; 26,4	0,2; 32,3	0,2; 19,5	0,6; 30,5	0,6; 19,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	EDELWEISS 3 ^a		EDELWEISS 6 ^b	EDELWEISS 2 ^d	
	Kontrollarm (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Kontrollarm (N = 27)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)
Zeit seit der ersten chirurgischen Diagnose [Jahre]					
n	161	162	121	27	28
Mittelwert (SD)	3,54 (3,40)	4,06 (3,77)	3,79 (3,18)	4,93 (5,41)	5,86 (4,74)
Median	2,43	2,95	3,03	2,72	3,92
Q1; Q3	1,25; 4,87	1,29; 5,91	1,24; 5,78	1,06; 6,34	1,59; 9,40
Min; Max	0,2; 17,3	0,2; 22,0	0,2; 13,7	0,5; 22,5	0,4; 17,3
Dyspareunie ^e [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Ja	145 (89,5)	140 (86,4)	108 (89,3)	21 (77,8)	24 (82,8)
Nein	17 (10,5)	22 (13,6)	13 (10,7)	6 (22,2)	5 (17,2)
Dyschezie ^e [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Ja	88 (54,3)	76 (46,9)	58 (47,9)	13 (48,1)	12 (41,4)
Nein	74 (45,7)	86 (53,1)	63 (52,1)	14 (51,9)	17 (58,6)
Dysurie ^e [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Ja	45 (27,8)	44 (27,2)	32 (26,4)	8 (29,6)	9 (31,0)
Nein	117 (72,2)	118 (72,8)	89 (73,6)	19 (70,4)	20 (69,0)
Aktuelle Adenomyose [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Ja	46 (28,4)	53 (32,7)	45 (37,2)	6 (22,2)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	EDELWEISS 3 ^a		EDELWEISS 6 ^b	EDELWEISS 2 ^d	
	Kontrollarm (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Kontrollarm (N = 27)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)
Nein	116 (71,6)	109 (67,3)	76 (62,8)	21 (77,8)	29 (100,0)
Aktuelle rektovaginale Endometrioseknoten [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Ja	27 (16,7)	33 (20,4)	24 (19,8)	1 (3,7)	1 (3,4)
Nein	135 (83,3)	129 (79,6)	97 (80,2)	26 (96,3)	28 (96,6)
Vorhandensein von mind. einem Ovarialendometrioseherd mit einem Durchmesser von 7 cm oder mehr [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Ja	0	0	0	0	0
Nein	162 (100,0)	162 (100,0)	121 (100,0)	27 (100,0)	29 (100,0)
Dicke der Gebärmutter Schleimhaut [mm]					
n	162	162	121	27	29
Mittelwert (SD)	7,97 (3,13)	8,40 (3,72)	8,38 (3,54)	7,44 (3,00)	8,09 (4,15)
Median	7,70	8,00	8,00	7,10	7,40
Q1; Q3	6,00; 10,00	6,00; 10,00	6,00; 10,10	5,50; 9,00	5,00; 9,90
Min; Max	1,1; 16,0	1,0; 24,0	1,0; 20,0	0,9; 15,0	2,3; 17,0
Vorhandensein von Uterusmyomen [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Ja	15 (9,3)	18 (11,1)	17 (14,0)	2 (7,4)	4 (13,8)
Nein	147 (90,7)	144 (88,9)	104 (86,0)	25 (92,6)	25 (86,2)
Linker Eierstock [n (%)]					
n	162	162	121	27	29

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	EDELWEISS 3 ^a		EDELWEISS 6 ^b	EDELWEISS 2 ^d	
	Kontrollarm (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Kontrollarm (N = 27)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)
Normal	128 (79,0)	133 (82,1)	97 (80,2)	21 (77,8)	22 (75,9)
Abnormal NCS	31 (19,1)	24 (14,8)	21 (17,4)	3 (11,1)	6 (20,7)
Abnormal CS	0	1 (0,6)	0	0	0
Nicht bewertbar	3 (1,9)	4 (2,5)	3 (2,5)	3 (11,1)	1 (3,4)
Rechter Eierstock [n (%)]					
n	162	162	121	27	29
Normal	134 (82,7)	135 (83,3)	99 (81,8)	20 (74,1)	20 (69,0)
Abnormal NCS	24 (14,8)	20 (12,3)	18 (14,9)	4 (14,8)	8 (27,6)
Abnormal CS	0	1 (0,6)	0	0	0
Nicht bewertbar	4 (2,5)	6 (3,7)	4 (3,3)	3 (11,1)	1 (3,4)
Patientinnen mit mindestens einer vorherigen interventionellen/chirurgischen Behandlung ihrer Endometriose oder Endometriose-Symptome [n (%)]					
n	162	162	-	-	-
Ja	151 (93,2)	154 (95,1)	-	-	-
<p>a: Für die Baseline-Charakteristika der Studie EDELWEISS 3 wurde das FAS herangezogen. Das FAS umfasst alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des doppelblind verabreichten Studienmedikaments erhielten, unabhängig von der erhaltenen Behandlung. Die Patientinnen wurden in den Analysen dem Behandlungsarm zugeordnet, in den sie randomisiert wurden. Dargestellt werden die Baseline-Charakteristika für den Kontrollarm (Placebo) und den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT. Werte für den Behandlungsarm Linzagolix 75 mg werden aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Dosierung in diesem Dossier nicht dargestellt.</p> <p>b: Für die Baseline-Charakteristika der Studie EDELWEISS 6 wurde das TEAS herangezogen. Das TEAS umfasst alle Patientinnen aus der Studie EDELWEISS 3, die an der Erweiterungsstudie teilnahmen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, mit Ausnahme der Patientinnen, die zu Monat 6 mindestens ein Abbruchkriterium erfüllten. Baseline bezieht sich auf die Erhebung der Charakteristika zur Baseline der Hauptstudie EDELWEISS 3, d. h. vor Einnahme der ersten Dosis Studienmedikation in EDELWEISS 3. Dargestellt werden die Baseline-Charakteristika für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT. Werte für den Behandlungsarm Linzagolix 75 mg werden aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Dosierung in diesem Dossier nicht dargestellt. Werte für den Behandlungsarm Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT, werden im Rahmen der supportiven Studiendarstellung in diesem Dossier ebenfalls nicht dargelegt, da für diese Patientengruppe zu keinem Zeitpunkt der Behandlung mit Linzagolix ein verwertbarer Vergleichsarm vorliegt.</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	EDELWEISS 3 ^a		EDELWEISS 6 ^b	EDELWEISS 2 ^d	
	Kontrollarm (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 162)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 121)	Kontrollarm (N = 27)	Linzagolix 200 mg + ABT (N = 29)
<p>c: Basierend auf den zwei ausgewählten Screening-Menstruationszyklen.</p> <p>d: Für die Baseline-Charakteristika der Studie EDELWEISS 2 wurde das SAF herangezogen. Das SAF umfasst alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des doppelblind verabreichten Studienmedikaments erhielten, unabhängig von der erhaltenen Behandlung. Die Patientinnen wurden in den Analysen dem Behandlungsarm zugeordnet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhielten. Dargestellt werden die Baseline-Charakteristika für den Kontrollarm (Placebo) und den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg +ABT. Ergebnisse für den Behandlungsarm Linzagolix 75 mg werden aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Dosierung nicht berichtet.</p> <p>e: Innerhalb der letzten 2 Monate vor dem Screening.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; BMI: <i>Body Mass Index</i>; cm: Zentimeter; CS: <i>Clinically significant</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; kg: Kilogramm; kg/m²: Kilogramm pro Quadratmeter; Max: Maximum; Min: Minimum; mind.: mindestens; mg: Milligramm; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen in der Analysepopulation; NCS: <i>Not clinically significant</i>; Q1: 1.°Quartil; Q3: 3.°Quartil; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; VRS: Verbale Bewertungsskala</p>					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 sind prospektive, randomisierte, parallele, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen.

Die Studie EDELWEISS 6 ist eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen, die bereits eine 6-monatige Behandlung im Rahmen der Hauptstudie (EDELWEISS 3) abgeschlossen haben.

Population

EDELWEISS 3

Die Studie EDELWEISS 3 wurde in den USA sowie in 9 Ländern in Europa durchgeführt: Österreich, Bulgarien, Frankreich, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Ukraine und Ungarn.

Die Studienpopulation der Studie EDELWEISS 3 umfasste Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren und ≤ 49 Jahren mit chirurgisch bestätigter Endometriose. Im Screening-Prozess wurden diese hinsichtlich des Ausmaßes Ihrer Endometriose-assoziierten Schmerzen charakterisiert. Ausschließlich Patientinnen mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen wurden in die Studie eingeschlossen. Mäßige bis starke Endometriose-assoziierte Schmerzen waren definiert als

- zur Screening-Visite ein Wert von mindestens zwei für Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen für den vorangegangenen Monat bewertet mit der mB&B Skala.

- über zwei vollständige Menstruationszyklen (d. h. vom ersten Tag der ersten Monatsblutung über zwei spontane Menstruationszyklen bis zum Tag vor der nächsten Monatsblutung, d. h. der dritten Monatsblutung), die unmittelbar vor der Baseline-Visite enden:
 - ein Gesamtbeckenschmerz von mindestens 4 auf der NRS (Skalenspannweite von 0-10) über die 5 Tage mit der höchsten Punktzahl für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen;
 - mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der VRS (Skalenspannweite von 0-3) für Beckenschmerzen über die Tage mit uterinen Blutungen für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen;
 - mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der VRS (Skalenspannweite von 0-3) für Beckenschmerzen über die Tage ohne Uterusblutung für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen.

Für die Studie EDELWEISS 3 wurden insgesamt 486 Patientinnen randomisiert. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 ohne Stratifizierung einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Linzagolix 75 mg (+ Placebo ABT)
- Linzagolix 200 mg + ABT (E2 1,0 mg/NETA 0,5 mg)
- Placebo (Placebo Linzagolix + Placebo ABT)

Mit Ausnahme von 2 Patientinnen, die in den Behandlungsarm Linzagolix 75 mg randomisiert wurden und die Behandlung vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Einnahme der Studienmedikation) abbrachen, erhielten 484 Patientinnen mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Sowohl das SAF als auch das FAS umfassen entsprechend 484 Patientinnen und berücksichtigen in den jeweiligen Behandlungsgruppen dieselben Patientinnen, da alle Studienteilnehmerinnen die Behandlung erhielten, die ihrer geplanten Behandlungsgruppe entsprach (d. h. wie randomisiert).

Für die Studie EDELWEISS 3 werden in diesem Dossier Ergebnisse für den Kontrollarm (Placebo) und den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT dargestellt. Ergebnisse für den Behandlungsarm Linzagolix 75 mg werden aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Dosierung in diesem Dossier nicht berichtet.

EDELWEISS 6

Die Studie EDELWEISS 6 wurde in den USA und 8 Ländern in Europa durchgeführt: Österreich, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Polen, Rumänien, Spanien und die Ukraine.

Die Studienpopulation der Studie EDELWEISS 6 umfasste Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren und ≤ 49 Jahren mit chirurgisch bestätigter Endometriose, die bereits eine 6-monatige Behandlung im Rahmen der Studie EDELWEISS 3 abgeschlossen hatten.

Für die Studie EDELWEISS 6 wurden 356 Patientinnen randomisiert. Patientinnen, die in der Studie EDELWEISS 3 eine aktive Behandlung erhalten hatten, führten diese fort. Patientinnen, die in der Studie EDELWEISS 3 dem Kontrollarm zugeteilt waren, wurden in der Studie

EDELWEISS 6 in einem Verhältnis von 1:1 ohne Stratifizierung in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert:

- Linzagolix 75 mg (+ Placebo ABT)
- Linzagolix 200 mg + ABT (E2 1,0 mg/NETA 0,5 mg)

Alle randomisierten Patientinnen erhielten mindestens eine Dosierung der Studienmedikation und wurden in das ESAF eingeschlossen. Drei Patientinnen erfüllten zur Visite in Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 (Beginn der Studie EDELWEISS 6) ein Kriterium zum Studienabbruch (BMD-Verlusts von mehr als 8 % oder ein Z-Score $\leq -2,5$) und wurden von der Studie ausgeschlossen. Das TEAS umfasste entsprechend 353 Patientinnen.

Für die Studie EDELWEISS 6 werden in diesem Dossier Ergebnisse für Patientinnen, die die Behandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT fortführten, zu Monat 12 dargestellt, um Effekte des längsten verfügbaren Behandlungszeitraums zu berichten. Ergebnisse für die Behandlungsarme Linzagolix 75 mg und Placebo → Linzagolix 75 mg werden aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Dosierung nicht berichtet. Ergebnisse für Patientinnen, die vom Kontrollarm (Behandlung mit Placebo) der Studie EDELWEISS 3 zu Beginn der Studie EDELWEISS 6 zu einer Behandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT wechselten, werden im Rahmen der supportiven Studiendarstellung in diesem Dossier ebenfalls nicht dargelegt, da für diese Patientengruppe zu keinem Zeitpunkt der Behandlung mit Linzagolix ein verwertbarer Vergleichsarm vorliegt.

EDELWEISS 2

Die Studie EDELWEISS 2 wurde in den USA (einschließlich Puerto Rico) und Kanada durchgeführt.

Die Studienpopulation der Studie EDELWEISS 2 umfasste Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren und ≤ 49 Jahren mit chirurgisch bestätigter Endometriose. Im Screening-Prozess wurden diese hinsichtlich des Ausmaßes Ihrer Endometriose-assoziierten Schmerzen charakterisiert. Ausschließlich Patientinnen mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen wurden in die Studie eingeschlossen. Mäßige bis starke Endometriose-assoziierte Schmerzen waren definiert als

- zur Screening-Visite ein Wert von mindestens zwei für Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen für den vorangegangenen Monat bewertet mit der mB&B Skala.
- über zwei vollständige Menstruationszyklen (d. h. vom ersten Tag der ersten Monatsblutung über zwei spontane Menstruationszyklen bis zum Tag vor der nächsten Monatsblutung, d. h. der dritten Monatsblutung), die unmittelbar vor der Baseline-Visite enden:
 - ein Gesamtbeckenschmerz von mindestens 4 auf der NRS (Skalenspannweite von 0-10) über die 5 Tage mit der höchsten Punktzahl für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen;

- mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der VRS (Skalenspannweite von 0-3) für Beckenschmerzen über die Tage mit uterinen Blutungen für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen;
- mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der VRS (Skalenspannweite von 0-3) für Beckenschmerzen über die Tage ohne Uterusblutung für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen.

Aufgrund einer verzögerten Rekrutierung in die EDELWEISS 2 Studie, die durch die COVID-19-Pandemie beeinträchtigt wurde, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen und nur 85 Patientinnen der geplanten 450 Studienteilnehmerinnen wurden randomisiert. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 ohne Stratifizierung einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Linzagolix 75 mg (+ Placebo ABT)
- Linzagolix 200 mg + ABT (E2 1,0 mg/NETA 0,5 mg)
- Placebo (Placebo Linzagolix + Placebo ABT)

Mit Ausnahme von einer Patientin, die die Behandlung vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Einnahme der Studienmedikation) abbrach, erhielten 84 Patientinnen mindestens eine Dosierung der Studienmedikation. Das SAF umfasste entsprechend 84 Patientinnen. Da die Zahl der randomisierten und behandelten Patientinnen zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie unzureichend war, wurden keine Analysen zur Wirksamkeit durchgeführt und ein FAS nicht definiert.

Für die Studie EDELWEISS 2 werden in diesem Dossier Ergebnisse für den Kontrollarm (Placebo) und den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT dargestellt. Ergebnisse für den Behandlungsarm Linzagolix 75 mg werden aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Intervention in diesem Dossier nicht berichtet.

Der Patientenfluss der einzelnen Studien ist jeweils in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-11).

Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2

Die wesentlichen Einschlusskriterien für die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 waren:

- Weibliche Patientin in einem Alter zwischen 18 und 49 Jahren.
- Auftreten von mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen, definiert als:
 - zur Screening-Visite ein Wert von mindestens zwei für Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen für den vorangegangenen Monat bewertet mit der mB&B Skala.

- über zwei vollständige Menstruationszyklen (d. h. vom ersten Tag der ersten Monatsblutung über zwei spontane Menstruationszyklen bis zum Tag vor der nächsten Monatsblutung, d. h. der dritten Monatsblutung), die unmittelbar vor der Baseline-Visite enden:
 - ein Gesamtbeckenschmerz von mindestens 4 auf der NRS (Skalenspannweite von 0-10) über die 5 Tage mit der höchsten Punktzahl für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen;
 - mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der VRS (Skalenspannweite von 0-3) für Beckenschmerzen über die Tage mit uterinen Blutungen für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen;
 - mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der VRS (Skalenspannweite von 0-3) für Beckenschmerzen über die Tage ohne Uterusblutung für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen.
- Regelmäßige Menstruationszyklen mit einer Gesamtlänge der beiden Screening-Menstruationszyklen zwischen ≥ 42 Tagen und ≤ 76 Tagen.

Die wesentlichen Ausschlusskriterien für die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 waren:

- Schwangerschaft oder Stillzeit, oder Planung einer Schwangerschaft während der Dauer der Studie.
- Zum Zeitpunkt des Eintritts in den Screeningzeitraum weniger als 6 Monate nach der Entbindung oder 3 Monate nach einer Abtreibung/Fehlgeburt.
- Vorliegen einer chirurgischen Vorgeschichte, die die Studie beeinträchtigen würde
- Vorliegen mindestens eines Ovarialendometrioseherdes mit einem Durchmesser von 7 cm oder mehr.
- Wahrscheinliche Erfordernis einer Behandlung während der Studie ODER Behandlung mit einem als Begleitmedikation ausgeschlossenen Medikament innerhalb eines bestimmten Zeitraums vor dem Screening:
- Notwendigkeit einer mehr als 2 Wochen lang ununterbrochene Einnahme eines narkotischen Analgetikums zur Behandlung von EAP innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.
- Erhalt von starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Induktoren oder -Inhibitoren, die (potenziell) mit ABT interagieren könnten, innerhalb von einem Monat vor der Randomisierung.
- Vorliegen einer Kontraindikation für ABT
- Vorgeschichte oder aktuelle systemische Glukokortikoid-Therapie zur Behandlung chronischer Krankheiten (z. B. systemischer Lupus erythematodes (SLE), rheumatoide Arthritis). Inhalierte Glukokortikoide, z. B. gegen Asthma, werden nicht als systemische Glukokortikoide betrachtet.
- Keine Reaktion auf eine vorherige Behandlung mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten gegen Endometriose.

- Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma Glutamyl-Transpeptidase (GGT) oder Gesamtbilirubin mit ≥ 2 *Upper Limit of Normal* (ULN) zum Zeitpunkt des Screenings und Hinweis auf eine mögliche Leberschädigung beim Screening oder an Tag 1 (Patientinnen mit Anomalien an Tag 1 werden bei Erhalt der Ergebnisse aus der Studie ausgeschlossen).
- Beim Screening oder an Tag 1 (vor der Einnahme der Studienmedikation) Vorliegen eines klinisch signifikant abnormalen EKGs oder eines EKGs mit QTcF (QT-Zeit korrigiert mit Fridericia-Formel) > 450 ms.
- Vorliegen einer bekannten positiven Serologie für HIV oder virale Hepatitis.
- Vorliegen einer anormalen Gebärmutterblutung ohne diagnostizierte Ursache.
- Vorliegen klinisch bedeutsamer Befunde aus einem Papanicolaou (PAP)-Abstrich, der innerhalb der letzten 12 Monate oder beim Screening durchgeführt wurde und einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen würde (z. B. Schlingenexzision oder Konisation des Gebärmutterhalses).
- Vorhandensein chronischen Beckenschmerzen, die nach Ansicht des Prüfarztes nicht durch Endometriose verursacht wurden und chronische Analgetika oder andere chronische Therapien erforderten, die die Beurteilung von EAP beeinträchtigt hätten (z. B. interstitielle Zystitis, mutmaßliche Adenomyose, Myome, nicht mit Endometriose verbundene Beckenverwachsungen, posttubale Ligatur oder Reizdarmsyndrom).
- Vorliegen anderer klinisch bedeutsamer gynäkologischer Erkrankungen, die während des transvaginalen Ultraschalls (TVUS) oder der Endometriumbiopsie festgestellt wurden und die die Wirksamkeit und Sicherheitsziele der Studie beeinträchtigt könnten (z. B. Endometritis, Endometriumhyperplasie). Uterusmyome (sofern Uterusgröße ≤ 12 Wochen, d. h. äquivalente Schwangerschaftswochen) und Adenomyose sind jedoch zulässig, sofern sie die EAP-Beurteilung nicht beeinträchtigen (siehe vorheriges Kriterium).
- Vorliegen bekannter Erkrankungen, einschließlich Befunden in der Krankheitsgeschichte oder in den Screeninguntersuchungen, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko oder eine Kontraindikation für die Teilnahme der Patientin an der Studie darstellen oder die die Ziele, die Durchführung oder die Auswertung der Studie beeinträchtigen könnten.
- Vorliegen oder Vorgeschichte von Osteoporose, Hyperparathyreoidismus oder einer anderen metabolischen Knochenkrankung.
- Vorliegen einer psychischen Erkrankung, die das Verständnis von Art, Umfang und möglicher Konsequenzen der Studie verhindert, oder Anzeichen einer unkooperativen Haltung.
- Vorliegen aktueller Probleme mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch (einschließlich Schmerzmittelmissbrauch)
- Behandlung mit jeglichem experimentellen Medikament in den 12 Wochen vor dem Screening.
- Vorliegen eines Kalziumspiegels über dem ULN-Bereich beim Screening einen, bestätigt durch wiederholte Fastentests beim Screening.

- Vorgeschichte mit oder Vorliegen einer aktiven Malignität (mit oder ohne systemische Chemotherapie) (außer behandeltem Basalkarzinom der Haut, dies ist kein Ausschlusskriterium).
- Vorgeschichte von Selbstmordversuchen und/oder Vorgeschichte oder Vorliegen bekannter schwerer psychiatrischer Störungen, die nicht gut kontrolliert wurden

EDELWEISS 6

Das wesentliche Einschlusskriterium für die Studie EDELWEISS 6 war:

- Abschluss der 6-monatigen Behandlung in der Hauptstudie (EDELWEISS 3).

Die wesentlichen Ausschlusskriterien für die Studie EDELWEISS 6 waren:

- Schwangerschaft oder Planung einer Schwangerschaft während der Dauer der Studie (einschließlich des Follow-up-Zeitraums).
- Wahrscheinliche Erfordernis einer Behandlung mit einem als Begleitmedikation ausgeschlossenen Medikament während der Studie.
- Vorliegen anderer klinisch bedeutsamer gynäkologischer Erkrankungen, die während der Hauptstudie im TVUS, bei der Endometriumbiopsie oder bei der manuellen Brustuntersuchung festgestellt wurden, die die Wirksamkeits- und Sicherheitszielen der Studie beeinträchtigen könnten.
- Erfüllung eines der Hauptkriterien für den Abbruch der Studie.
- Vorliegen eines Zustands, der nach Ansicht des Prüfers ein Risiko oder eine Kontraindikation für die Teilnahme der Patientin an dieser Erweiterungsstudie darstellte oder die Ziele, Durchführung oder Bewertung der Studie beeinträchtigen könnte.

Studiendesign

Der Screening-Zeitraum zu Beginn der Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 diente dazu, die Eignung der Patientinnen auf Grundlage der während dieser 3 Monate gesammelten Daten zu bestätigen. Die Patientinnen sollten während der Screening-Phase kein Studienmedikament erhalten. Im Anschluss wurden die Patientinnen ohne Stratifizierung in einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Ab Monat 6 konnten Patientinnen, die die 6-monatige Behandlungsphase abgeschlossen hatten, an einer separaten Erweiterungsstudie für weitere 6 Monate teilnehmen. Patientinnen, die nicht an der Erweiterungsstudie teilnahmen oder dafür nicht in Frage kamen, gingen in einen 6-monatigen Follow-up-Zeitraum ohne Behandlung über.

Die Studie EDELWEISS 6 stellt die Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 3 dar und startete mit der Visite zu Monat 6 der Hauptstudie EDELWEISS 3. Patientinnen, die in der Studie EDELWEISS 3 eine aktive Behandlung erhalten hatten, führten diese fort. Patientinnen, die in der Studie EDELWEISS 3 dem Kontrollarm zugeteilt waren, wurden in der Studie EDELWEISS 6 in einem Verhältnis von 1:1 ohne Stratifizierung in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert. An die 6-monatige Behandlungsphase schloss sich ein 6-monatiger Follow-up-Zeitraum ohne Behandlung an.

Die Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 2 (EDELWEISS 5) wird im vorliegenden Dossier nicht weiter berichtet, da aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Hauptstudie EDELWEISS 2 und der dementsprechend unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in dieser Studie, lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT weiterbehandelt wurden.

Das jeweilige Studiendesign der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 sind in Abbildung 4-3, Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 dargestellt.

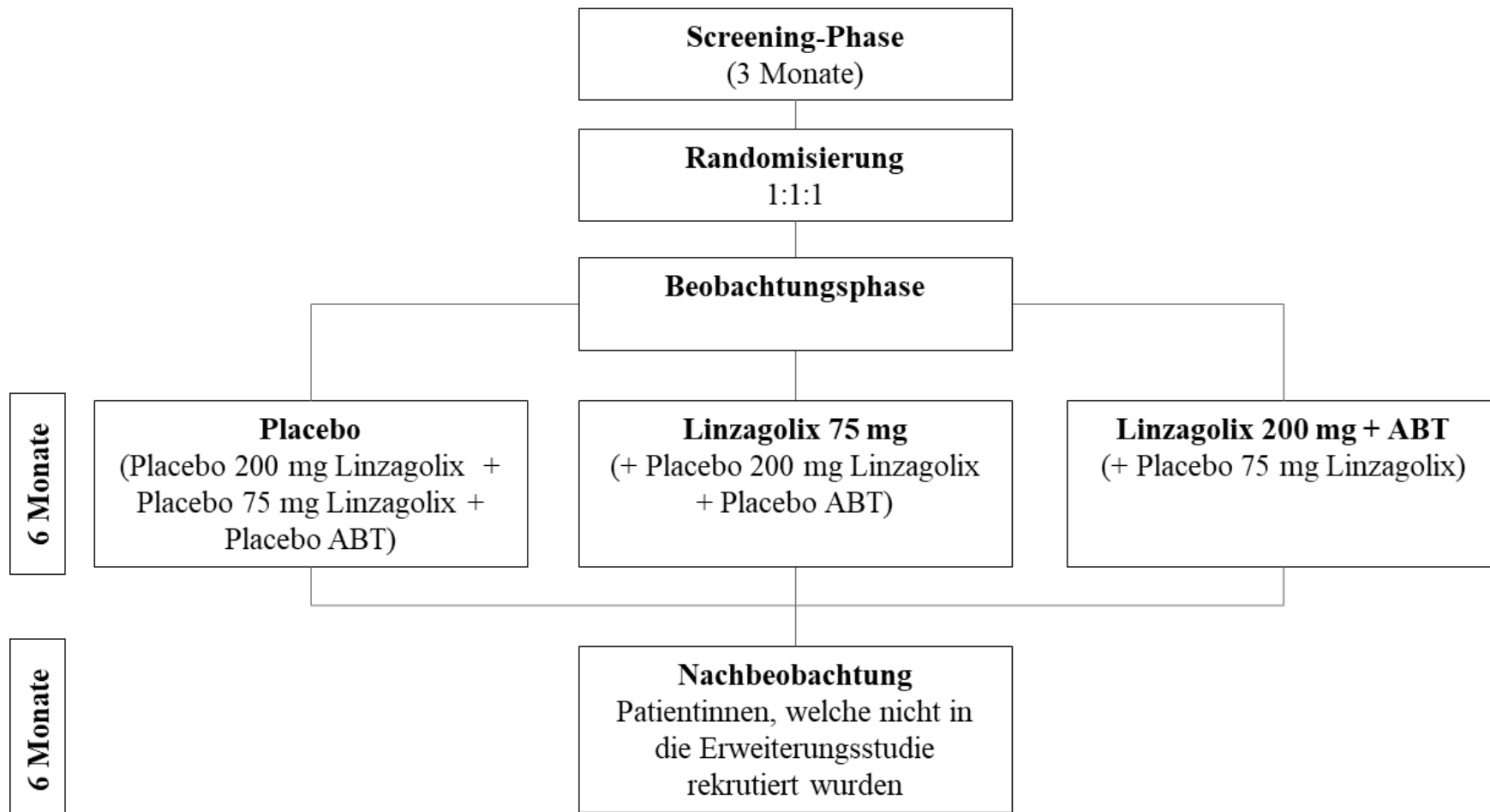


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie EDELWEISS 3

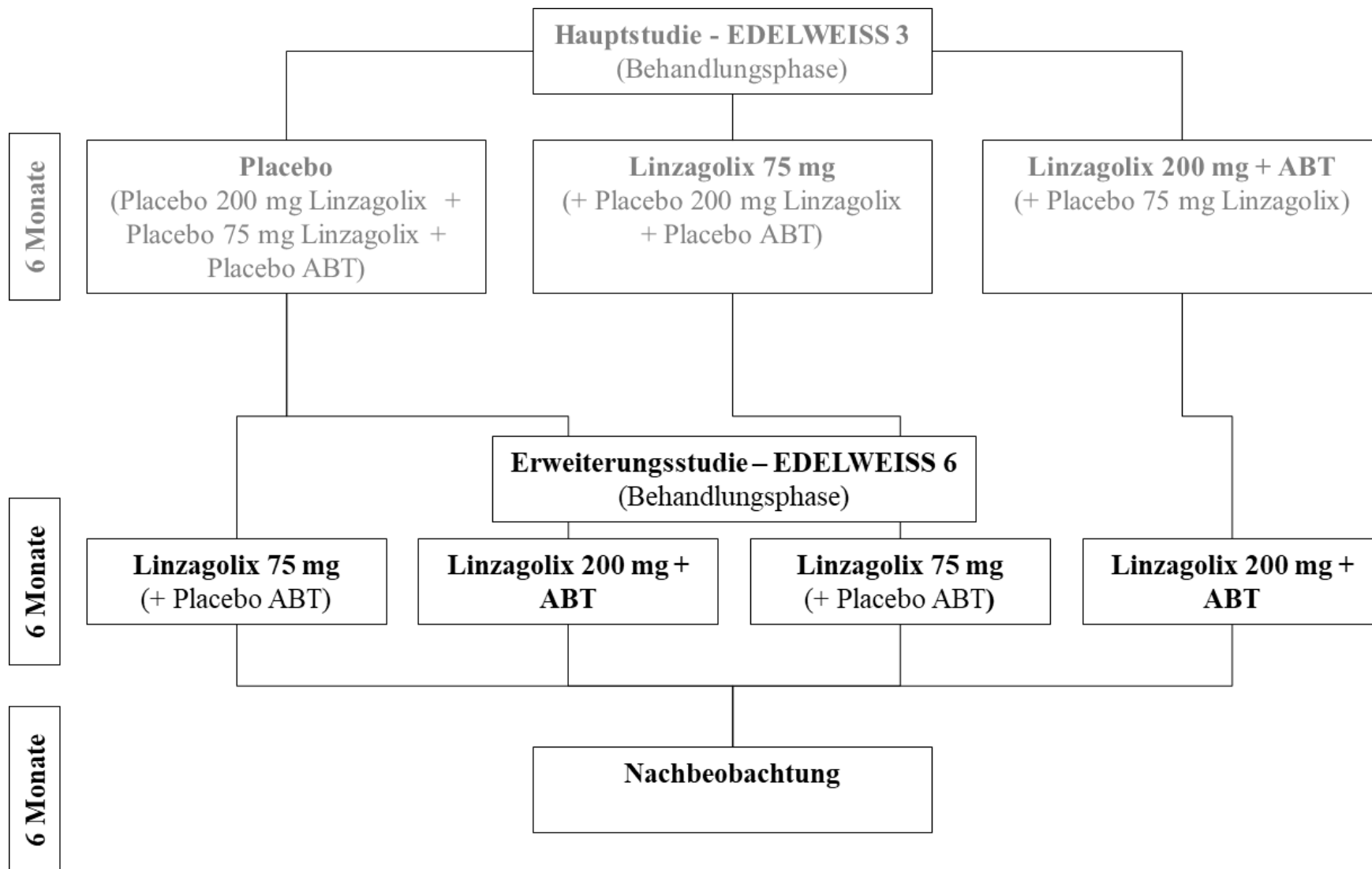


Abbildung 4-4: Studiendesign der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6

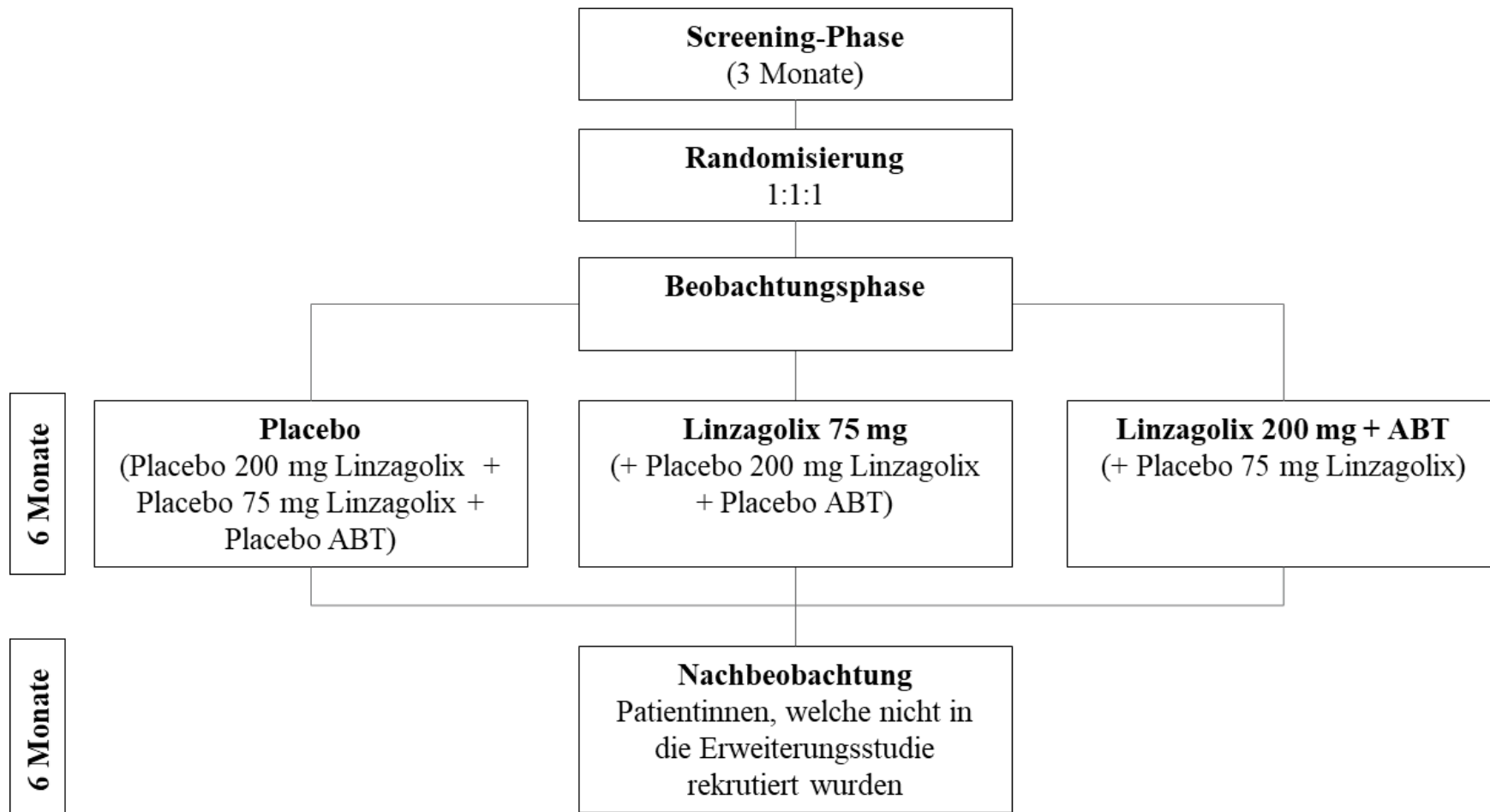


Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie EDELWEISS 2

Die co-primären Endpunkte der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 waren die Reduktion der Dysmenorrhoe sowie die Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Analysezeitpunkte

Die Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 sind abgeschlossen.

In der Studie EDELWEISS 3 erfolgte die Analyse der primären Endpunkte zu Monat 3. Die Analysen der sekundären Endpunkte einschließlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte erfolgten zu Monat 6 oder zu jeder monatlich geplanten Visite bis Monat 6. Für randomisierte Patientinnen, die die 6-monatige Behandlung abschlossen oder die Behandlung zwischen Monat 3 und Monat 6 abbrachen und in die behandlungsfreie Follow-up-Phase eintraten, erfolgte eine Erhebung der Endpunkte für weitere 6 Monate.

In dem vorliegenden Dossier wird über unter Behandlung auftretende Ereignisse berichtet. Für die primären Endpunkte werden wie präspezifiziert die Ergebnisse der Analysen zu Monat 3 dargestellt. Die Ergebnisse zu Monat 6, d. h. über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie werden ergänzend dargestellt. Für die sekundären Endpunkte werden primär die Ergebnisse der Analysen zu Monat 6 dargestellt. Wenn verfügbar, werden Ergebnisse zu Monat 3 ergänzend dargestellt.

In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 wurden die Analysen der co-primären Endpunkte zu Monat 12 (Monat 6 der Erweiterungsstudie; Monat 12 der Behandlungsdauer insgesamt) durchgeführt. Die Analysen der sekundären Endpunkte erfolgten zu Monat 12 oder zu jeder monatlich geplanten Visite bis Monat 12. Für in die Erweiterungsstudie randomisierte Patientinnen, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und in die behandlungsfreie Follow-up-Phase eintraten, erfolgte eine Erhebung der Endpunkte für weitere 6 Monate.

In dem vorliegenden Dossier wird über unter Behandlung auftretende Ereignisse berichtet, d. h. Ergebnisse der Endpunkte werden zu Monat 12 (Monat 6 der Erweiterungsstudie; Monat 12 der Behandlungsdauer insgesamt) berichtet.

In der Studie EDELWEISS 2 wurden die Ergebnisse der co-primären und sekundären Endpunkte aufgrund des frühzeitigen Studienabbruchs nicht ausgewertet. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte für die in die Studie eingeschlossenen und behandelten Patientinnen bis Monat 6. Für randomisierte Patientinnen, die die 6-monatige Behandlung abschlossen oder die Behandlung zwischen Monat 3 und Monat 6 abbrachen und in die behandlungsfreie Follow-up-Phase eintraten, erfolgte eine Erhebung der Endpunkte für weitere 6 Monate.

In dem vorliegenden Dossier wird über unter Behandlung auftretende Ereignisse berichtet, d. h. Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte werden zu Monat 6 berichtet.

Patientencharakteristika

Die generellen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 (und EDELWEISS 2) waren in allen Behandlungsgruppen zur Baseline vergleichbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-25 dargestellt.

EDELWEISS 3

In der Studie EDELWEISS 3 wurden 162 Patientinnen im Kontrollarm und 162 Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix (bezeichnet nachfolgend immer den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT, sofern nicht anders spezifiziert) randomisiert. Das mittlere Alter der Patientinnen im Kontrollarm betrug 34,9 Jahre (SD = 6,8), im Behandlungsarm mit Linzagolix 34,6 Jahre (SD = 6,8). Die ethnische Zusammensetzung der Studienpopulationen war in beiden Armen ähnlich. Die Mehrheit der Patientinnen war kaukasisch (98,8 % im Kontrollarm, 98,1 % im Behandlungsarm mit Linzagolix). Das mittlere Gewicht sowie der mittlere BMI in den beiden Behandlungsarmen war vergleichbar. 65,81 kg (SD = 11,96) und 24,14 kg/m² (SD = 4,44) im Kontrollarm und 65,75 kg (SD = 14,75) sowie 24,09 kg/m² (SD = 5,17) im Behandlungsarm mit Linzagolix.

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der beiden Behandlungsarme waren ebenfalls vergleichbar. Die durchschnittliche Dauer des Menstruationszyklus im Kontrollarm betrug im Mittel 27,58 Tage (SD = 3,34), im Behandlungsarm mit Linzagolix 27,86 Tage (SD = 2,94). Die durchschnittliche Anzahl von Tagen mit Gebärmutterblutung im Kontrollarm betrug im Mittel 6,26 Tage (SD = 2,34), im Behandlungsarm mit Linzagolix 6,68 Tage (SD = 2,14). Ebenso waren der mittels VRS zur Baseline erhobene Gesamtbeckenschmerz, die Dysmenorrhoe und die nicht-menstruellen Beckenschmerzen zwischen dem Kontrollarm und dem Behandlungsarm mit Linzagolix vergleichbar. Der mittlere Gesamtbeckenschmerz zur Baseline betrug im Kontrollarm 1,90 (SD = 0,40), im Behandlungsarm mit Linzagolix 1,92 Skalenpunkte (SD = 0,42). Der mittlere Dysmenorrhoe-Score zur Baseline im Kontrollarm betrug 2,29 (SD = 0,43), im Behandlungsarm mit Linzagolix betrug er ebenso 2,29 (SD = 0,43). Der mittlere Score für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zur Baseline im Kontrollarm betrug 1,78 (SD = 0,44), im Behandlungsarm mit Linzagolix 1,80 (SD = 0,46).

Die durchschnittliche Anzahl der Analgetika, die an Blutungstagen zur Baseline eingenommen wurden, betrug im Kontrollarm 1,65 Tabletten/Tag (SD = 1,45), im Behandlungsarm mit Linzagolix 2,01 Tabletten/Tag (SD = 1,95). An blutungsfreien Tagen betrug die mittlere Anzahl der Analgetika, die zur Baseline eingenommen wurden im Kontrollarm 0,78 Tabletten/Tag (SD = 0,98), im Behandlungsarm mit Linzagolix 1,08 Tabletten/Tag (SD = 1,26). Die Zeit seit dem ersten Aufsuchen einer medizinischen Diagnose bzw. Behandlung betrug im Kontrollarm durchschnittlich 4,94 Jahre (SD = 4,51), im Behandlungsarm mit Linzagolix 5,50 Jahre (SD = 4,74). Seit der ersten chirurgischen Diagnose waren im Kontrollarm durchschnittlich 3,54 Jahre (SD = 3,40) vergangen, im Behandlungsarm mit Linzagolix 4,06 Jahre (SD = 3,77).

Eine Dyspareunie war im Kontrollarm bei 89,5 % der Patientinnen vorhanden, im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 86,4 %. Dyschezie war im Kontrollarm bei 54,3 % und im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 46,9 % der Patientinnen vorhanden. Eine Dysurie war bei 27,8 % respektive 27,2% der Patientinnen im Kontrollarm sowie Behandlungsarm mit Linzagolix vorhanden. Eine Adenomyose lag zur Baseline im Kontrollarm bei 28,4 % vor, im

Behandlungsarm mit Linzagolix bei 32,7 % der Patientinnen. Rektovaginale Endometrioseknoten waren im Kontrollarm bei 16,7 % und im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 20,4 % der Patientinnen vorhanden.

Die durchschnittliche Dicke der Gebärmutter Schleimhaut betrug im Kontrollarm 7,97 mm (SD = 3,13), im Behandlungsarm mit Linzagolix 8,40 mm (SD = 3,72). Uterusmyome waren im Kontrollarm bei 9,3 % und im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 11,1 % der Patientinnen vorhanden. Der linke Eierstock wurde im Kontrollarm bei 19,1 % als nicht klinisch signifikant abnormal und bei keiner Patientin als klinisch signifikant abnormal (0%) bewertet. Im Behandlungsarm mit Linzagolix wurde der linke Eierstock bei 14,8 % als nicht klinisch signifikant abnormal und bei 0,6 % als klinisch signifikant abnormal eingestuft. Beim rechten Eierstock wurden im Kontrollarm 14,8 % als nicht klinisch signifikant abnormal und 0 % als klinisch signifikant abnormal bewertet. Im Behandlungsarm mit Linzagolix war der rechte Eierstock bei 12,3 % der Patientinnen nicht klinisch signifikant abnormal und bei 0,6 % der Patientinnen klinisch signifikant abnormal.

93,2 % der Patientinnen im Kontrollarm und 95,1 % der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix hatten bei Eintritt in die Studie bereits mindestens eine vorherige interventionelle/ chirurgische Behandlung ihrer Endometriose oder Endometriose-Symptome.

EDELWEISS 6

In der Studie EDELWEISS 6 wurden 122 Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix (kontinuierliche Weiterbehandlung mit Linzagolix 200 mg + ABT) randomisiert. Das mittlere Alter der Patientinnen in diesem Behandlungsarm betrug 34,9 Jahre (SD = 6,8) und das mittlere Gewicht 65,26 kg (SD = 13,55). Die Mehrheit der Patientinnen war kaukasisch (98,3 %) und der durchschnittliche BMI lag bei 23,83 kg/m² (SD = 4,59).

Die durchschnittliche Dauer des Menstruationszyklus in der Linzagolix-Gruppe betrug 27,97 Tage (SD = 3,04). Der durchschnittliche anhand der VRS erhobene Gesambeckenschmerz betrug zur Baseline 1,90 (SD = 0,39) Skalenpunkte und die durchschnittliche Dysmenorrhoe betrug zur Baseline 2,28 (SD = 0,40) Skalenpunkte. Der durchschnittliche nicht-menstruelle Beckenschmerz betrug zur Baseline 1,77 (SD = 0,43) Skalenpunkte.

Der mittlere Analgetikagebrauch an Blutungstagen zur Baseline betrug für Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix 2,11 Tabletten/Tag (SD = 1,79), der mittlere Analgetikagebrauch an blutungsfreien Tagen zur Baseline betrug 1,11 Tabletten/Tag (SD = 1,12). Die Zeit seit dem ersten Aufsuchen einer medizinischen Diagnose bzw. Behandlung betrug 5,36 Jahre (SD = 3,99). Seit der ersten chirurgischen Diagnose waren im Mittel 3,79 Jahre (SD = 3,18) vergangen.

Eine Dyspareunie war im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 89,3 %, eine Dyschezie bei 47,9 % und eine Dysurie bei 26,4 % der Patientinnen vorhanden. Eine Adenomyose lag zur Baseline bei 37,2 % der Patientinnen vor, rektovaginale Endometrioseknoten waren bei 19,8 % der Patientinnen vorhanden.

Die mittlere Dicke der Gebärmutter Schleimhaut im Behandlungsarm mit Linzagolix betrug 8,38 mm (SD = 3,54). 14,0 % der Patientinnen waren von Uterusmyomen betroffen. Bei 17,4 % der Patientinnen wurde der linke Eierstock als nicht klinisch signifikant abnormal und bei keiner Patientin als klinisch signifikant abnormal (0 %) eingestuft. Der rechte Eierstock war bei 14,9 % der Patientinnen nicht klinisch signifikant abnormal und ebenfalls bei keiner Patientin klinisch signifikant abnormal (0 %).

EDELWEISS 2

In der Studie EDELWEISS 2 wurden 28 Patientinnen im Kontrollarm und 29 Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix randomisiert, eine randomisierte Patientin im Kontrollarm brach die Studie vor Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation ab und ist in den nachfolgenden Auswertungen nicht berücksichtigt. Das mittlere Alter der Patientinnen im Kontrollarm betrug 32,1 Jahre (SD = 6,9), im Behandlungsarm mit Linzagolix 33,4 Jahre (SD = 6,4). Die ethnische Zusammensetzung der Studienpopulationen war in beiden Armen leicht abweichend. 18,5 % der Patientinnen im Kontrollarm war schwarz oder afroamerikanisch und 74,1 % kaukasisch, während die deutliche Mehrheit der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix kaukasisch war (93,1 %). Das mittlere Gewicht im Kontrollarm lag bei 71,28 kg (SD = 16,05), während das mittlere Gewicht der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 76,54 kg (SD = 20,21) lag. Der mittlere BMI im Behandlungsarm mit Linzagolix lag bei 28,54 kg/m² (SD = 8,48), der des Kontrollarms bei 26,61 kg/m² (SD = 5,84).

Die mittlere Dauer des Menstruationszyklus im Kontrollarm betrug 28,57 Tage (SD = 3,37 Tage), im Behandlungsarm mit Linzagolix 28,17 Tage (SD = 2,53 Tage). Die Anzahl der Tage mit Gebärmutterblutung im Kontrollarm betrug im Mittel 7,11 Tage (SD = 1,79 Tage), im Behandlungsarm mit Linzagolix betrug diese 6,93 Tage (SD = 1,89 Tage). Der durchschnittliche Gesamtbeckenschmerz zur Baseline betrug im Kontrollarm 1,82 Skalenpunkte (SD = 0,57), im Behandlungsarm mit Linzagolix lag dieser bei 1,75 Skalenpunkten (SD = 0,42). Der durchschnittliche Dysmenorrhoe-Wert zur Baseline im Kontrollarm betrug 2,23 (SD = 0,46), im Behandlungsarm mit Linzagolix 2,07 Skalenpunkte (SD = 0,44). Der mittlere Wert für nicht-menstruelle Beckenschmerzen zur Baseline im Kontrollarm lag bei 1,66 (SD = 0,66), während er im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 1,62 Skalenpunkten (SD = 0,48) lag.

Die mittlere Anzahl der Analgetika, die die Patientinnen im Kontrollarm an Blutungstagen zur Baseline einnahmen, betrug 2,08 Tabletten/Tag (SD = 2,01). Im Behandlungsarm mit Linzagolix betrug die mittlere Anzahl an Tabletten pro Tag 2,76 (SD = 2,42). Die mittlere Anzahl der Tabletten pro Tag, die die Patientinnen im Kontrollarm an blutungsfreien Tagen zur Baseline einnahmen, betrug 1,08 (SD = 1,11). Im Behandlungsarm mit Linzagolix betrug die mittlere Anzahl an Tabletten pro Tag 1,44 (SD = 1,58). Die mittlere Zeit seit dem ersten Aufsuchen einer medizinischen Diagnose bzw. Behandlung im Kontrollarm betrug 7,95 Jahre (SD = 7,77), im Behandlungsarm mit Linzagolix 7,14 Jahre (SD = 4,98). Seit der ersten chirurgischen Diagnose waren im Kontrollarm im Mittel 4,93 Jahre (SD = 5,41) vergangen und im Behandlungsarm mit Linzagolix 5,86 Jahre (SD = 4,74).

Eine Dyspareunie war im Kontrollarm bei 77,8 % der Patientinnen vorhanden, im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 82,8 %. Dyschezie war im Kontrollarm bei 48,1 % und im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 41,4 % der Patientinnen vorhanden. Eine Dysurie war bei 29,6 % der Patientinnen im Kontrollarm sowie 31,0 % der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix vorhanden. Zur Baseline waren im Kontrollarm 22,2 % der Patientinnen von einer Adenomyose betroffen, im Behandlungsarm mit Linzagolix war es keine Patientin (0 %). Rektovaginale Endometrioseknoten waren im Kontrollarm bei 3,7 % und im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 3,4 % der Patientinnen vorhanden.

Die durchschnittliche Dicke der Gebärmutter Schleimhaut im Kontrollarm betrug 7,44 mm (SD = 3,0), im Behandlungsarm mit Linzagolix 8,09 mm (SD = 4,15). Uterusmyome waren im Kontrollarm bei 7,4 % und im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 13,8 % der Patientinnen vorhanden. Der linke Eierstock wurde im Kontrollarm bei 11,1 % als nicht klinisch signifikant abnormal und bei 0 % der Patientinnen als klinisch signifikant abnormal bewertet. Im Behandlungsarm mit Linzagolix wurden 20,7 % der Patientinnen mit einem nicht klinisch signifikant abnormalen linken Eierstock eingestuft, keine Patientin (0 %) wurde als klinisch signifikant abnormal bewertet. Beim rechten Eierstock wurden im Kontrollarm 14,8 % als nicht klinisch signifikant abnormal und bei keiner Patientin als klinisch signifikant abnormal (0 %) bewertet. Im Behandlungsarm mit Linzagolix war der rechte Eierstock bei 27,6 % der Patientinnen nicht klinisch signifikant abnormal und bei keiner Patientin klinisch signifikant abnormal (0%).

Bedeutsame Begleitmedikation

Begleitbehandlungen während der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 sind in Tabelle 4-24 dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 wurden in den USA und Europa und die Studie EDELWEISS 2 in den USA und Kanada durchgeführt. Die Behandlung von Patientinnen mit Endometriose kann zwar im internationalen Kontext in Abhängigkeit der jeweils zugelassenen Arzneimittel leicht variieren, ist aber weitestgehend vergleichbar, da als grundlegender Ansatz eine Kombination aus medikamentöser Therapie und chirurgischen Eingriffen unter patientenindividuellen Auswahlaspekten Konsens ist und auch grundsätzlich auf sich entsprechende Substanzklassen zurückgegriffen wird. Hierdurch sind sowohl Vortherapien als auch Begleitmedikationen der EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (19, 88).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 auf den deutschen Versorgungskontext ist somit insgesamt gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin	Behandelnde Personen			
EDELWEISS 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 2	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Für die Randomisierung wurden computergenerierte Randomisierungslisten verwendet und die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten Länge eingeteilt. Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralisierten IWRS in die Studienarme zugeteilt. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Für die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 liegen auch keine sonstigen Aspekte, die einen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial liefern würden, vor. Das Verzerrungspotenzial der Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

In der Studie EDELWEISS 2 kam es aufgrund der COVID-19-Pandemie zu einer beeinträchtigten und verzögerten Rekrutierung und einer vorzeitigen Beendigung der Studie. Aus diesem Grund wird für die Studie EDELWEISS 2 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung des Endpunkts
Mortalität	Todesfälle	<i>Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst</i>
Morbidität ^a	Reduktion der Dysmenorrhoe	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion der Dyschezie	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion der Dyspareunie	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert
	Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen
	EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert
	PGI-Fragebogen	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS
	PSIQ/SSIQ	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert
PROMIS Fatigue – Short Form 6a	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung im PROMIS Fatigue-Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert 	

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung des Endpunkts
	EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert
	EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert
	Gesundheitsbezogene Produktivität	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten UE UE nach SOC und PT
	Reduktion der Knochenmineraldichte ^b	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert
<p>a: Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie EDELWEISS 2 und aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der randomisierten Patientinnen erheblich unter der laut Protokoll avisierten Studienteilnehmerzahl lag, wurden keine Wirksamkeitsanalysen durchgeführt (4). Es werden folglich zur Studie EDELWEISS 2 nur Sicherheitsdaten als supportive Analysen in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>b: Ergänzend dargestellter klinisch relevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Abkürzungen: EHP-30: <i>Endometriosis Health Profile</i>-30; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analogskala; mPGIS: <i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PSIQ: <i>Physician Surgery Intention Question</i>; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SSIQ: <i>Subject Surgery Intention Question</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		

Der Einfluss der Behandlung mit Linzagolix auf die Mortalität wurde in den Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 nicht als eigenständiger Endpunkt, jedoch im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, erhoben. In keiner der Studien, traten Indikations- oder Medikations-bedingte Todesereignisse auf.

4.3.1.3.1 Morbidität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Reduktion der Dysmenorrhoe - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Reduktion der Dysmenorrhoe

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Die Studienteilnehmerinnen haben ein eDiary mit einer Bedienungsanleitung zur Verfügung gestellt bekommen und wurden von einem Prüfarzt oder anderem geschultem Personal in die korrekte Verwendung und das korrekte Ausfüllen eingewiesen. Im eDiary wurde ein Alarm eingerichtet, der die Studienteilnehmerinnen an das Beantworten der Fragen erinnerte. Bei versäumten Eintragungen wurde eine E-Mail-Benachrichtigung an das Studienzentrum und das Klinikpersonal gesendet. Die Einhaltung des eDiary wurde fortlaufend von einem externen Datenverwaltungsteam überprüft.</p> <p>Vom ersten Tag der Studie bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 6 sollten die Studienteilnehmerinnen täglich, etwa zur gleichen Zeit jeden Abend, die folgenden Fragen in das eDiary eintragen: Einnahme der Studienmedikation, Verwendung von bereitgestellten oder verschrieben Analgetika, Uterusblutungen, Beckenschmerzen, Dyspareunie, Dyschezie und tägliche Funktionsfähigkeit. Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, das eDiary zu jeder Studienvisite mitzubringen. Falls das Mitbringen des eDiary vergessen wurde, sollte die Fertigstellung von bestimmten Fragen auf einem Sicherungsgerät vor Ort erfolgen.</p> <p>In den Analysen zur Reduktion der Dysmenorrhoe wurden ausschließlich Angaben zu Beckenschmerzen berücksichtigt, die an Tagen mit uterinen Blutungen, definiert als die Tage, an denen die Patientin Uterusblutungen oder Schmierblutungen im eDiary angegeben hat, einbezogen. Die Analysen zur Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen verwendeten die Tage ohne Uterusblutungen (siehe Operationalisierung zum Endpunkt Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen). Die Bewertung der Endometriose-bedingten Beckenschmerzen, welche für die Analyse der Dysmenorrhoe herangezogen wurde, wurde durch die Studienteilnehmerinnen täglich über das eDiary mithilfe einer verbalen Bewertungsskala (VRS) erfasst.</p> <p>VRS: Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten die Antwortkategorie auszuwählen, welche den Endometriose-bedingten Beckenschmerz in den vergangenen 24 Stunden am besten beschreibt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Keine Schmerzen. 1. Milde Schmerzen, aber ich konnte problemlos die Dinge machen, die ich normalerweise mache. 2. Mäßige Schmerzen. Ich hatte einige Schwierigkeiten, die Dinge zu machen, die ich normalerweise mache. 3. Starke Schmerzen. Ich hatte große Schwierigkeiten, die Dinge zu machen, die ich normalerweise mache. <p>Zusätzlich gaben die Studienteilnehmerinnen täglich über das eDiary an, ob sie in den vergangenen 24 Stunden ein bereitgestelltes oder verschriebenes Analgetikum (einschließlich der Dosis) für die Endometriose-bedingten Schmerzen eingenommen haben. Die Einnahme von Analgetika aus anderen Gründen wurde von den Studienteilnehmerinnen dem Studienpersonal gemeldet und im eCRF aufgezeichnet.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe</p> <p>Ein Responder mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe muss sowohl eine Reduktion der Dysmenorrhoe als auch eine stabile oder verringerte Einnahme von Analgetika für Endometriose-bedingte Schmerzen aufweisen. Studienteilnehmerinnen, die mindestens eines dieser beiden Kriterien nicht erfüllten, wurden als Non-Responder definiert. Die Analyse zum Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe wurde unter Verwendung des FAS durchgeführt. Für den Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe wurden solche</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Patientinnen als Responder gewertet, die in den letzten 28 Tagen vor der Visite im dritten Monat bzw. in den letzten 28 Tagen der randomisierten Behandlungsphase vor der Visite in Monat 6 eine Verringerung der Schmerzen um einen minimal klinisch bedeutsamen Unterschied gegenüber dem Ausgangswert zur Baseline (Tag 1 der Behandlungsphase) erreichten, wobei der minimal klinisch bedeutsame Unterschied anhand einer präspezifizierten ankerbasierten Methodik ermittelt wurde, sowie mit einer stabilen oder verringerten Verwendung von Analgetika für Endometriose-bedingte Schmerzen einhergehen musste. Die durchschnittlichen Beckenschmerz-Werte für Dysmenorrhoe wurden durch Mittelwertbildung über die entsprechenden 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Tages der Visite im Monat 3 bzw. 6 berechnet. In die Analysen zur Reduktion der Dysmenorrhoe wurden die Tage mit uterinen Blutungen, definiert als die Tage, an denen die Patientin Uterusblutungen oder Schmierblutungen im eDiary angegeben hatte, einbezogen. Die Analysen zur Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen verwendete die Tage ohne Uterusblutungen (siehe Operationalisierung zum Endpunkt Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen). Wenn der Mittelwert der Dysmenorrhoe einer Patientin numerisch nicht definiert war, weil die Berichte im eDiary anzeigten, dass sie während des Zeitraums von 28 Kalendertagen an keinem Tag eine Uterusblutung hatte, wurde der Mittelwert für Dysmenorrhoe gleich Null gesetzt (was das Fehlen jeglicher Dysmenorrhoe während dieses Berichtszeitraums widerspiegelte). Bei Studienteilnehmerinnen, die die Behandlung vor dem 3. bzw. 6. Monat abbrachen, wurden die letzten verfügbaren Beobachtungen vor dem Abbruch verwendet, um die Wirkung der Behandlung zu schätzen, d. h. die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation (oder weniger, wenn die Behandlung weniger als 4 Wochen nach Randomisierung abgebrochen wurde).</p> <p>Die durchschnittlichen Gesamtwerte der Beckenschmerzen zu Studienbeginn zur Bewertung der Dysmenorrhoe wurde durch Mittelwertbildung über die beiden vollständigen Menstruationszyklen während des Screenings berechnet, die möglicherweise nicht genau 28 Tage umfassten.</p> <p>Für die Bewertung einer stabilen oder verringerten Verwendung von Analgetika für Endometriose-bedingte Schmerzen basierte die Analgetikaeinnahme für einen definierten Zeitraum auf dem Mittelwert der Gesamtzahl der Pillen für jede Klasse von Notfallanalgetika. Die Gesamtzahl der Pillen für jede Klasse von Notfallanalgetika ist die Summe der Pillenzahl, wie im eDiary während des betreffenden Zeitraums angegeben. Der Ausgangswert des Analgetikaverbrauchs wurde als Mittelwert der täglichen Pillenzahl von Analgetika über die beiden vollständigen Menstruationszyklen während des Screenings berechnet. Zur Bestimmung eines stabilen oder verringerten Analgetikaverbrauchs wurde die Mittelwertbildung über dieselben Kalendertage durchgeführt, die auch für die Bewertung der Beckenschmerzen verwendet wurden.</p> <p><i>Bestimmung des minimal klinisch bedeutsamen Schwellenwerts</i></p> <p>Für die Reduktion der Dysmenorrhoe war eine klinisch relevante Reduktion der Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert in den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 bzw. in den letzten 28 Tagen der randomisierten Behandlungsphase vor der Visite in Monat 6 als Responderdefinition festgelegt. Der Schwellenwert für das Ansprechen in der Responderanalyse wurde so gewählt, dass er eine minimale klinisch bedeutsame Schmerzreduktion darstellt. Der Schwellenwert wurde auf Grundlage separater Analysen der Gesamtmittelwertänderung unter Verwendung des mPGIS im 3. Monat als Anker bestimmt. Eine Verbesserung des mPGIS um 2 Punkte wurde verwendet, um Responder für die primäre Analyse zu definieren. Die Antwortkategorien „sehr leicht“ und „leicht“ wurden vor den Analysen zu einer Kategorie zusammengefasst. Monatliche Fragen zur Dysmenorrhoe, nicht-menstruellen Beckenschmerzen, Dyschezie, Dyspareunie und täglicher Funktionsfähigkeit wurden zudem als separate Anker verwendet. PGIC als Anker, Kurven der kumulativen Verteilungsfunktion (CDF) und der Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF) sowie <i>Receiver-Operating-Characteristics</i>-Analysen (ROC) wurden als unterstützende Analysen durchgeführt. Die Schwellenwerte wurden in einer Analyse der Dysmenorrhoe</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>und nicht-menstruellen Beckenschmerzen aus der Phase-2b-Studie EDELWEISS 1 geschätzt und wurden erneut in der Studie EDELWEISS 3 ermittelt, wobei die Berechnung auf den verblindeten Daten des dritten Monats basierte. Für Studienteilnehmerinnen, die die Behandlung vor dem 3. bzw. 6. Monat abbrachen, wurden die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation zusammen mit dem zeitlich am besten passenden mPGIS und PGIC betrachtet. Die monatlichen Fragen zum Schweregrad der Dysmenorrhoe, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen, der Dyschezie, der Dyspareunie und der täglichen Funktionsfähigkeit wurden an den Studienvisiten an Tag 1, Monat 3 und Monat 6 erhoben und als separate Anker genutzt. Anhand der beschriebenen Methodik wurde für den Analysezeitpunkt Monat 3 ein Wert von $\geq 1,10$ und für Monat 6 ein Wert von $\geq 1,25$ als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Skalenwerten ermittelt.</p> <p>Der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe wurde im Sinne einer Response (klinisch relevanten Verbesserung) ausgewertet. Die Analyse erfolgte durch ein verallgemeinertes Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen. Der entsprechende Baseline-Wert wurde als Kovariate ins Modell aufgenommen. Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p> <p>Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert wurde für die beiden Behandlungsgruppen Linzagolix 200 mg + ABT und Placebo und zu Monat 3 und Monat 6 durch deskriptive Statistiken zusammengefasst, einschließlich der Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Die durchschnittlichen Beckenschmerz-Werte für die Dysmenorrhoe wurden auf die gleiche Weise wie für die co-primäre Analyse anhand der Ergebnisse der VRS berechnet.</p> <p>Die Veränderung der Dysmenorrhoe wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinst-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die Studienteilnehmerinnen haben den Endometriose-bedingten Beckenschmerz, welcher für die Analyse der Dysmenorrhoe herangezogen wird (vgl. EDELWEISS 3), täglich beginnend mit Tag 1 bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 12 über das eDiary mithilfe einer VRS eingetragen.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3. Es werden die Patientinnen mit Ereignis pro Behandlungsarm angegeben. Die Ergebnisse dieser Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 12 für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT im TEAS dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Zeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT dargestellt. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
	<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; CDF: Kumulative Verteilungsfunktion (<i>Cumulative Distribution Function</i>); d. h.: das heißt; eCRF: <i>electronic Case Report Form</i>; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mPGIS: <i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PDF: Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (<i>Probability Density Function</i>); PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; RD: Risikodifferenz; ROC: <i>Receiver-Operating-Characteristics</i>; RR: relatives Risiko; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche; VRS: verbale Bewertungsskala</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion der Dysmenorrhoe* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in

Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analysen *Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe* und *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 156 bzw. 158 von 162 Patientinnen (96,3 % bzw. 97,5 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 159 bzw. 158 von 162 Patientinnen (98,1 % bzw. 97,5 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 111 von 121 Patientinnen (91,7 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in den Analysen berücksichtigt, sodass von hohen Rücklaufquoten ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dysmenorrhoe* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Dysmenorrhoe für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für *Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162 TEAS ^b = 121	Kontrollarm FAS ^a = 162	Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm			
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)
EDELWEISS 3						
Monat 3	113/156 (72,4)	39/159 (24,5)	2,88 [2,16; 3,85]	9,05 [5,34; 15,34]	0,48 [0,39; 0,58]	<0,0001
Monat 6	122/158 (77,2)	32/158 (20,2)	3,78 [2,74; 5,21]	14,13 [8,15; 24,51]	0,57 [0,48; 0,66]	<0,0001
EDELWEISS 6						
Monat 12	101/111 (91,0)	-	-	-	-	-

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162 TEAS ^b = 121	Kontrollarm FAS ^a = 162	Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm			
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. Eine Reduktion der Dysmenorrhoe von 1,1 oder mehr bzw. 1,25 oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert wurde für den Zeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 als klinisch relevant definiert. Ein RR > 1, eine OR > 1 und eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Linzagolix an. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen im Analyseset; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vs.: versus. Quelle: (2, 3, 17)</p>						

In Tabelle 4-30 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse dieses Endpunkts für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 3 zeigt sich im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 113 von 156 Patientinnen (72,4 %) im Monat 3 eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe. Im Kontrollarm liegt eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe bei 39 von 159 Patientinnen (24,5 %) vor. Das RR für eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe beträgt 2,88 [95 %-KI: 2,16; 3,85], die OR liegt bei 9,05 [95 %-KI: 5,34; 15,34] und die RD beträgt 0,48 [95 %-KI: 0,39; 0,58]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix ($p < 0,0001$).

Im Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 zeigen 122 von 158 Patientinnen (77,2 %) im Behandlungsarm mit Linzagolix eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe. Im Kontrollarm liegt eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe bei 32 von 158 Patientinnen (20,2 %) vor. Das RR beträgt 3,78 [95 %-KI: 2,74; 5,21]), die OR beträgt 14,13 [95 %-KI: 8,15; 24,51]) und die RD beträgt 0,57 [95 %-KI: 0,48; 0,66]). Somit bleibt der signifikante Vorteil zugunsten von Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm auch im Monat 6 bestehen ($p < 0,0001$).

In der Studie EDELWEISS 6 liegt im Linzagolix-Arm im Monat 12 weiterhin bei 101 von 111 Patientinnen (91,0 %) eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe vor.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe signifikant erhöht. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der *Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
Monat 3	156	2,28 (0,43)	-1,70 (0,06)	159	2,29 (0,43)	-0,64 (0,06)	-1,06 [-1,24; -0,89] <0,0001	-1,34 [-1,58; -1,10]
Monat 6	158	2,28 (0,43)	-1,84 (0,06)	158	2,29 (0,42)	-0,67 (0,06)	-1,17 [-1,35; -1,00] <0,0001	-1,48 [-1,73; -1,23]
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (2, 17)</p>								

In Tabelle 4-31 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt der Mittelwert der auf der VRS berichteten Dysmenorrhoe im Linzagolix-Arm zur Baseline 2,28 (SD = 0,43) Skalenpunkte. Im Kontrollarm liegt der entsprechende Mittelwert zu Studienbeginn bei 2,29 (SD = 0,43) Skalenpunkten. Die Veränderung des LSM im Monat 3 beträgt unter Behandlung mit Linzagolix -1,70 (SE = 0,06) und im Kontrollarm -0,64 (SE = 0,06) Skalenpunkte. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -1,06 [95 %-KI: -1,24; -0,89]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-1,34 [95 %-KI: -1,58; -1,10]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit bereits im Monat 3 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Dysmenorrhoe zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm 2,28 (SD = 0,43) und im Kontrollarm 2,29 (SD = 0,42) Skalenpunkte. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt im Linzagolix-Arm -1,84 (SE = 0,06) und im Kontrollarm -0,67 (SE = 0,06) Skalenpunkte. Beim Vergleich der Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung

mit Linzagolix (LSMD = -1,17 [95 %-KI: -1,35; -1,00]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt weiterhin vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-1,48 [95 %-KI: -1,73; -1,23]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit im Monat 6 weiterhin als klinisch relevant zu beurteilen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	111	2,28 (0,40)	0,26 (0,56)	-2,02 (0,71)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-32 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der Dysmenorrhoe zur Baseline im Linzagolix-Arm 2,28 (SD = 0,40) Skalenpunkte. Im Monat 12 beträgt der Mittelwert der Dysmenorrhoe 0,26 (SD = 0,56) Skalenpunkte. Somit ergibt sich im Monat 12 im Vergleich zur Baseline eine Reduktion der Dysmenorrhoe um -2,02 (SD = 0,71) Skalenpunkte.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix eine Dysmenorrhoe signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Vom ersten Tag der Behandlungsphase bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 6 sollten die Studienteilnehmerinnen täglich, etwa zur gleichen Zeit jeden Abend, die folgenden Fragen in das eDiary eintragen: Einnahme der Studienmedikation, Verwendung von bereitgestellten oder verschriebenen Analgetika, Uterusblutungen, Beckenschmerzen, Dyspareunie, Dyschezie und tägliche Funktionsfähigkeit. Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, das eDiary zu jeder Studienvsiste mitzubringen. Falls das Mitbringen des eDiary vergessen wurde, sollte die Fertigstellung von bestimmten Fragen auf einem Sicherungsgerät vor Ort erfolgen.</p> <p>Die Bewertung der Beckenschmerzen, welche für die Analyse zur Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen verwendet wurde, wurde durch die Studienteilnehmerinnen täglich über das eDiary mithilfe einer VRS erfasst.</p> <p>VRS: Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten die Antwortkategorie auszuwählen, welche den Endometriose-bedingten Beckenschmerz in den vergangenen 24 Stunden am besten beschreibt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Keine Schmerzen. 1. Milde Schmerzen, aber ich konnte problemlos die Dinge machen, die ich normalerweise mache. 2. Mäßige Schmerzen. Ich hatte einige Schwierigkeiten, die Dinge zu machen, die ich normalerweise mache. 3. Starke Schmerzen. Ich hatte große Schwierigkeiten, die Dinge zu machen, die ich normalerweise mache. <p>Zusätzlich gaben die Studienteilnehmerinnen täglich über das eDiary an, ob sie in den vergangenen 24 Stunden ein bereitgestelltes oder verschriebenes Analgetikum (einschließlich der Dosis) für die Endometriose-bedingte Schmerzen eingenommen haben. Die Einnahme von Analgetika aus anderen Gründen wurde von den Studienteilnehmerinnen dem Personal gemeldet und im eCRF aufgezeichnet.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen</p> <p>Ein Responder für die Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen muss sowohl eine Reduktion nicht-menstruellen Beckenschmerzen als auch eine stabile oder verringerte Einnahme von Analgetika für Endometriose-bedingte Schmerzen aufweisen. Studienteilnehmerinnen, die mindestens eines dieser beiden Kriterien nicht erfüllten, wurden als Non-Responder definiert. Die Analyse zum Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen wurde unter Verwendung des FAS durchgeführt. Für jeden der beiden co-primären Endpunkte umfasste das Kriterium eines Responders solche Patientinnen, die in den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 bzw. in den letzten 28 Tagen der randomisierten Behandlungsphase bis zur Visite in Monat 6 eine Verringerung der Schmerzen um einen minimalen klinisch relevanten Unterschied oder mehr gegenüber dem Ausgangswert erreichten, wobei der minimale klinisch relevante Unterschied anhand einer präspezifizierten ankerbasierten Methodik ermittelt wurde, sowie mit einer stabilen oder verringerten Verwendung von Analgetika für Endometriose-bedingte Schmerzen einhergehen musste. Die durchschnittlichen Beckenschmerz-Werte für nicht-menstruelle Beckenschmerzen wurden durch Mittelwertbildung über die entsprechenden 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Tages der Visite im Monat 3 bzw. 6 berechnet. Die Analysen zur Reduktion nicht-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>menstrueller Beckenschmerzen verwendete die Tage ohne Uterusblutungen. Bei Studienteilnehmerinnen, die die Behandlung vor dem 3. Monat abbrachen, wurden die letzten verfügbaren Beobachtungen vor dem Abbruch verwendet, um die Wirkung der Behandlung zu schätzen, d. h. die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation (oder weniger, wenn die Behandlung weniger als 4 Wochen nach Randomisierung abgebrochen wurde).</p> <p>Die durchschnittlichen Gesamtwerte der Beckenschmerzen zu Studienbeginn für nicht-menstruelle Beckenschmerzen wurden durch Mittelwertbildung über die beiden vollständigen Menstruationszyklen während des Screenings berechnet, die möglicherweise nicht genau 28 Tage umfassten.</p> <p>Für die Bewertung einer stabilen oder verringerten Verwendung von Analgetika für Endometriose-bedingte Schmerzen basierte die Analgetikaeinnahme für einen definierten Zeitraum auf dem Mittelwert der Gesamtzahl der Pillen für jede Klasse von Notfallanalgetika. Die Gesamtzahl der Pillen für jede Klasse von Notfallanalgetika ist die Summe der Pillenzahl, wie im eDiary während des betreffenden Zeitraums angegeben. Der Ausgangswert des Analgetikaverbrauchs wurde als Mittelwert der täglichen Pillenzahl von Analgetika über die beiden vollständigen Menstruationszyklen während des Screenings berechnet. Zur Bestimmung eines stabilen oder verringerten Analgetikaverbrauchs wurde die Mittelwertbildung über dieselben Kalendertage durchgeführt, die auch für die Bewertung der Beckenschmerzen verwendet wurden.</p> <p><i>Bestimmung des minimal klinisch bedeutsamen Schwellenwerts</i></p> <p>Für die Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen war eine klinisch relevante Reduktion der Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert in den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 bzw. in den letzten 28 Tagen der randomisierten Behandlungsphase vor der Visite in Monat 6 als Responderdefinition festgelegt. Der Schwellenwert für das Ansprechen in der Responderanalyse wurde so gewählt, dass er eine klinisch relevante Schmerzreduktion darstellt. Der Schwellenwert wurde auf Grundlage separater Analysen der Gesamtmittelwertänderung unter Verwendung des mPGIS im 3. Monat als Anker bestimmt. Eine Verbesserung des mPGIS um 2 Punkte wurde verwendet, um Responder für die primäre Analyse zu definieren. Die Antwortkategorien „sehr leicht“ und „leicht“ wurden vor den Analysen zu einer Kategorie zusammengefasst. Monatliche Fragen zur Dysmenorrhoe, nicht-menstruellen Beckenschmerzen, Dyschezie, Dyspareunie und täglicher Funktionsfähigkeit wurden zudem als separate Anker verwendet. PGIC als Anker, CDF und PDF sowie ROC wurden als unterstützende Analysen durchgeführt. Die Schwellenwerte wurden in einer Analyse der Dysmenorrhoe und nicht-menstruellen Beckenschmerzen aus der Phase-2b-Studie EDELWEISS 1 geschätzt und wurden erneut in der Studie EDELWEISS 3 ermittelt, wobei die Berechnung auf den verblindeten Daten des dritten Monats basiert. Für Studienteilnehmerinnen, die die Behandlung vor dem dritten Monat abbrachen, wurden die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation zusammen mit dem zeitlich am besten passenden mPGIS und PGIC betrachtet.</p> <p>Die monatlichen Fragen zum Schweregrad der Dysmenorrhoe, der nicht-menstruellen Beckenschmerzen, der Dyschezie, der Dyspareunie und der täglichen Funktionsfähigkeit wurden an den Studienvisiten an Tag 1, Monat 3 und Monat 6 erhoben und als separate Anker genutzt. Anhand der beschriebenen Methodik wurde für den Analysezeitpunkt Monat 3 ein Wert von $\geq 0,80$ und für Monat 6 ein Wert von $\geq 0,85$ als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Skalenwerten ermittelt.</p> <p>Der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen wurde im Sinne einer Response (klinisch relevanten Verbesserung) ausgewertet. Die Analyse erfolgte durch ein verallgemeinertes Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen. Der entsprechende Baseline-Wert wurde als Kovariate ins Modell aufgenommen. Zur Ermittlung des RR mit</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p> <p>Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert wurde für die beiden Behandlungsgruppen Linzagolix 200 mg + ABT und Placebo und zu Monat 3 und Monat 6 durch deskriptive Statistiken zusammengefasst, einschließlich der Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Die durchschnittlichen nicht-menstruellen Beckenschmerzwerte wurden auf die gleiche Weise wie für die co-primäre Analyse anhand der Ergebnisse der VRS berechnet.</p> <p>Die Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinste-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die Studienteilnehmerinnen haben den Endometriose-bedingten Beckenschmerz, welcher für die Analyse der nicht-menstruellen Beckenschmerzen herangezogen wird (vgl. EDELWEISS 3), täglich beginnend mit Tag 1 bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 12 über das eDiary mithilfe einer VRS erfasst.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht menstrueller Beckenschmerzen</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es werden die Patientinnen mit Ereignis pro Behandlungsarm angegeben. Die Ergebnisse dieser Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 12 für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT im TEAS dargestellt.</p> <p>Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Zeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT dargestellt. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>

Studie	Operationalisierung
	Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; CDF: Kumulative Verteilungsfunktion (<i>Cumulative Distribution Function</i>); d. h.: das heißt; eCRF: <i>electronic Case Report Form</i> ; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mPGIS: <i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PDF: Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (<i>Probability Density Function</i>); PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; RD: Risikodifferenz; ROC: <i>Receiver-Operating-Characteristics</i> ; RR: relatives Risiko; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> ; vgl.: vergleiche; VRS: verbale Bewertungsskala Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analysen *Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* und *Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 156 bzw. 158 von 162 Patientinnen (96,3 % bzw. 97,5 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 159 bzw. 158 von 162 Patientinnen (98,1 % bzw. 97,5 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 111 von 121 Patientinnen (91,7 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in den Analysen berücksichtigt, sodass von hohen Rücklaufquoten ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für *Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162 TEAS ^b = 121	Kontrollarm FAS ^a = 162	Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm			
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)
EDELWEISS 3						
Monat 3	76/156 (48,7)	51/159 (32,1)	1,47 [1,11; 1,94]	2,00 [1,26; 3,18]	0,16 [0,06; 0,27]	0,0026
Monat 6	90/158 (57,0)	63/158 (39,9)	1,37 [1,09; 1,73]	2,01 [1,27; 3,18]	0,16 [0,06; 0,27]	0,0024
EDELWEISS 6						
Monat 12	75/111 (67,6)	-	-	-	-	-

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162 TEAS ^b = 121	Kontrollarm FAS ^a = 162	Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm			
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS.</p> <p>b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS.</p> <p>Eine Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen von 0,8 oder mehr bzw. 0,85 oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert wurde für den Zeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 als klinisch relevant definiert.</p> <p>Ein RR > 1, eine OR > 1 und eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen im Analyseset; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (2, 3, 17)</p>						

In Tabelle 4-35 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse dieses Endpunkts für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 3 zeigt sich im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 76 von 156 Patientinnen (48,7 %) im Monat 3 eine klinisch relevante Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen. Im Kontrollarm liegt der Anteil der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen bei 51 von 159 Patientinnen (32,1 %). Das RR für eine klinisch relevante Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen beträgt 1,47 [95 %-KI: 1,11; 1,94], die OR liegt bei 2,00 [95 %-KI: 1,26; 3,18] und die RD beträgt 0,16 [95 %-KI: 0,06; 0,27]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix ($p = 0,0026$).

Im Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 zeigen 90 von 158 Patientinnen (57,0 %) im Behandlungsarm mit Linzagolix eine klinisch relevante Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen. Im Kontrollarm liegt eine klinisch relevante Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen bei 63 von 158 Patientinnen (39,9 %) vor. Das RR beträgt 1,37 [95 %-KI: 1,09; 1,73], die OR liegt bei 2,01 [95 %-KI: 1,27; 3,18] und die RD beträgt 0,16 [95 %-KI: 0,06; 0,27]. Somit bleibt der signifikante Vorteil zugunsten von Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm auch im Monat 6 bestehen ($p = 0,0024$).

In der Studie EDELWEISS 6 zeigen im Linzagolix-Arm im Monat 12 weiterhin 75 von 111 Patientinnen (67,6 %) eine klinisch relevante Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen signifikant erhöht. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der *Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für *Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
Monat 3	156	1,80 (0,46)	-0,80 (0,05)	159	1,77 (0,44)	-0,56 (0,05)	-0,23 [-0,37; -0,10] 0,0008	-0,38 [-0,60; -0,16]
Monat 6	158	1,79 (0,47)	-0,94 (0,05)	158	1,77 (0,45)	-0,67 (0,05)	-0,26 [-0,41; -0,11] 0,0006	-0,39 [-0,61; -0,17]
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus. Quelle: (2, 17)</p>								

In Tabelle 4-36 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, liegen die anhand der VRS berichteten mittleren nicht-menstruellen Beckenschmerzen zu Studienbeginn bei 1,80 (SD = 0,46) Skalenpunkten. Im Kontrollarm liegt der entsprechende Mittelwert zu Studienbeginn bei 1,77 (SD = 0,44) Skalenpunkten. Die Veränderung des LSM im Monat 3 beträgt für den Linzagolix-Arm -0,80 (SE = 0,05) und im Kontrollarm -0,56 (SE = 0,05) Skalenpunkte. Somit ergibt sich beim Vergleich der beiden Arme bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil für den Linzagolix-Arm (LSMD = -0,23 [95 %-KI: -0,37; -0,10]; p = 0,0008). Das Hedges' g beträgt -0,38 [95 %-KI: -0,60; -0,16].

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, liegt der Mittelwert der berichteten nicht-menstruellen Beckenschmerzen zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm bei 1,79 (SD = 0,47) Skalenpunkten. Im Kontrollarm liegt der Mittelwert zu Studienbeginn bei 1,77 (SD = 0,45) Skalenpunkten. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt im Linzagolix-Arm -0,94 (SE = 0,05) und im Kontrollarm -0,67 (SE = 0,05) Skalenpunkte. Beim Vergleich der beiden Studienarme im Monat 6 zeigt sich ein signifikanter Vorteil für den Linzagolix-Arm (LSMD = -0,26 [95 %-KI: -0,41; -0,11]; p = 0,0006). Das Hedges' g beträgt -0,39 [95 %-KI: -0,61; -0,17].

Tabelle 4-37: Ergebnisse für *Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	111	1,79 (0,42)	0,63 (0,64)	-1,16 (0,64)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-37 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der nicht-menstruellen Beckenschmerzen zu Studienbeginn 1,79 (SD = 0,42) Skalenpunkte. Im Monat 12 beträgt der Mittelwert der nicht-menstruellen Beckenschmerzen 0,63 (SD = 0,64) Skalenpunkte. Dementsprechend ergibt sich im Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn eine Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen um -1,16 (SD = 0,64).

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die nicht-menstruellen Beckenschmerzen signifikant reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Die Bewertung des Gesamtbeckenschmerzes durch die Studienteilnehmerinnen wurde täglich vom ersten Tag der Behandlungsphase bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 6 über das eDiary mithilfe einer NRS erfasst.</p> <p>NRS: Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, den schlimmsten Endometriosebedingten Beckenschmerz in den vergangenen 24 Stunden auf einer Skala von 0 bis 10 zu bewerten. Eine Bewertung mit 0 entsprach keinen Beckenschmerzen und eine 10 die schlimmsten vorstellbaren Beckenschmerzen.</p> <p>Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Durchschnittswerte des Gesamtbeckenschmerzes für jede Patientin wurden durch Mittelwertbildung über die entsprechenden 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Tages der Monat 6-Visite (oder die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis für Patientinnen, die die Behandlung vor Monat 6 abbrachen) berechnet. Der durchschnittliche Ausgangswert des Gesamtbeckenschmerzes wurde durch Mittelwertbildung über die beiden vollständigen Menstruationszyklen während des Screenings berechnet.</p> <p>Die Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinst-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Der Gesamtbeckenschmerz wurde von den Studienteilnehmerinnen täglich von Tag 1 bis Monat 12 über das eDiary bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Zeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; NRS: numerische Bewertungsskala; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 156 bzw. 158 von 162 Patientinnen (96,3 % bzw. 97,5 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 159 bzw. 158 von 162 Patientinnen (98,1 % bzw. 97,5 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 111 von 121 Patientinnen (91,7 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
Monat 3	156	6,12 (1,59)	-2,86 (0,17)	159	6,16 (1,52)	-1,90 (0,17)	-0,96 [-1,43; -0,50] <0,0001	-0,46 [-0,68; -0,24]
Monat 6	158	6,11 (1,61)	-3,44 (0,18)	158	6,17 (1,52)	-2,25 (0,18)	-1,19 [-1,70; -0,68] <0,0001	-0,52 [-0,74; -0,29]
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrat Mittelwert (Least-Squares Mean); LSMD: Kleinste-Quadrat Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus. Quelle: (2, 17)</p>								

In Tabelle 4-40 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt.

Der Mittelwert des auf der NRS berichteten Gesamtbeckenschmerzes zu Studienbeginn für Patientinnen, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt im Linzagolix-Arm 6,12 (SD = 1,59) und im Kontrollarm 6,16 (SD = 1,52) Skalenpunkte. Die Veränderung des LSM im Monat 3 beträgt -2,86 (SE = 0,17) im Linzagolix-Arm und -1,90 (SE = 0,17) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich der Studienarme zeigt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -0,96 [95 %-KI: -1,43; -0,50], $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,46 [95 %-KI: -0,68; -0,24]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit bereits im Monat 3 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert des Gesamtbeckenschmerzes zu Studienbeginn 6,11 (SD = 1,61) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 6,17 (SD = 1,52) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die Veränderung des LSM im Monat 6 beträgt -3,44 (SE = 0,18) im Linzagolix-Arm und -2,25 (SE = 0,18) im Kontrollarm. Beim Vergleich der Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -1,19 [95 %-KI: -1,70; -0,68], $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt weiterhin vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,52 [95 %-KI: -0,74; -0,29]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit im Monat 6 weiterhin als klinisch relevant zu beurteilen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	111	6,23 (1,47)	1,88 (2,20)	-4,35 (2,14)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-41 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert des Gesamtbeckenschmerzes zu Studienbeginn 6,23 (SD = 1,47) Skalenpunkte. Der Mittelwert des Gesamtbeckenschmerzes im Monat 12 beträgt 1,88 (SD = 2,20) Skalenpunkte. Somit liegt die Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes im Monat 12 bei -4,35 (SD = 2,14) Skalenpunkten.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Gesamtbeckenschmerzen signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Reduktion der Dyschezie - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von *Reduktion der Dyschezie*

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Die Dyschezie wurde von den Patientinnen täglich vom ersten Tag der Behandlungsphase (Baseline) bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 6 über das eDiary anhand einer NRS von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 für keine Schmerzen und 10 für die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen stand.</p> <p>Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Durchschnittswerte der Dyschezie für jede Patientin wurden durch Mittelwertbildung über die entsprechenden 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Tages der Monat 6-Visite (oder die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis für Patientinnen, die die Behandlung vor Monat 6 abbrachen) berechnet. Der durchschnittliche Ausgangswert der Dyschezie wurde durch Mittelwertbildung über die beiden vollständigen Menstruationszyklen während des Screenings berechnet.</p> <p>Die Veränderung der Dyschezie wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinste-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 6 für die Behandlungs-arme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die Dyschezie wurde von den Studienteilnehmerinnen täglich von Tag 1 bis Monat 12 über das eDiary bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Zeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungs-arm Linzagolix 200 mg + ABT dargestellt. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; NRS: numerische Bewertungsskala; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion der Dyschezie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Reduktion der Dyschezie* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Reduktion der Dyschezie* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 156 bzw. 158 von 162 Patientinnen (96,3 % bzw. 97,5 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 159 bzw. 158 von 162 Patientinnen (98,1 % bzw. 97,5 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 111 von 121 Patientinnen (91,7 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dyschezie* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Dyschezie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
Monat 3	156	4,04 (2,77)	-1,85 (0,14)	159	4,45 (2,49)	-1,33 (0,14)	-0,52 [-0,91; -0,13] 0,0096	-0,29 [-0,52; -0,07]
Monat 6	158	4,04 (2,81)	-2,07 (0,16)	158	4,42 (2,52)	-1,49 (0,16)	-0,57 [-1,01; -0,14] 0,0098	-0,29 [-0,51; -0,07]
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus. Quelle: (2, 17)</p>								

Die Tabelle 4-44 zeigt die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt der Mittelwert der Dyschezie erhoben anhand einer NRS 4,04 (SD = 2,77) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 4,45 (SD = 2,49) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die Veränderung des LSM im Monat 3 beträgt -1,85 (SE = 0,14) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -1,33 (SE = 0,14) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -0,52 [95 %-KI: -0,91; -0,13]; p = 0,0096). Das Hedges' g beträgt -0,29 [95 %-KI: -0,52; -0,07].

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Dyschezie zu Studienbeginn 4,04 (SD = 2,81) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 4,42 (SD = 2,52) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt im Linzagolix-Arm -2,07 (SE = 0,16) und im Kontrollarm -1,49 (SE = 0,16) Skalenpunkte. Beim Vergleich der Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -0,57 [95 %-KI: -1,01; -0,14]; p = 0,0098). Das Hedges' g beträgt -0,29 [95 %-KI: -0,51; -0,07].

Tabelle 4-45: Ergebnisse für *Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	111	4,12 (2,77)	1,41 (2,14)	-2,72 (2,36)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-45 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der auf der NRS berichteten Dyschezie zu Studienbeginn 4,12 (SD = 2,77) Skalenpunkte. Im Monat 12 beträgt der Mittelwert 1,41 (SD = 2,14) Skalenpunkte. Dies entspricht einer Reduktion der Dyschezie im Monat 12 im Vergleich zur Baseline von -2,72 (SD = 2,36) Skalenpunkten.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix eine Dyschezie signifikant reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Reduktion der Dyspareunie - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von *Reduktion der Dyspareunie*

Studie	Operationalisierung										
EDELWEISS 3	<p>Die Patientinnen wurden täglich von Tag 1 (Baseline) bis Monat 6 der Behandlungsphase über das eDiary mittels VRS zu Dyspareunie befragt. Die Studienteilnehmerinnen bewerteten, inwieweit die Endometriose-bedingten Schmerzen den Geschlechtsverkehr in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt hat, wobei die folgenden Antwortmöglichkeiten zur Auswahl standen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Antwort</th> <th>Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine Schmerzen beim Geschlechtsverkehr</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ich konnte die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr ertragen.</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Der Geschlechtsverkehr wurde aufgrund von Schmerzen unterbrochen.</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Ich vermied Geschlechtsverkehr, weil ich Schmerzen erwartete.</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Patientinnen konnten zudem angeben, dass sie aus anderen Gründen als ihrer Endometriose nicht sexuell aktiv waren. In diesem Fall würde keine Punktzahl vergeben werden.</p> <p>Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Antworten auf die täglichen Fragen zur Dyspareunie wurden anhand der Antwortkategorien bewertet. Antworten, bei denen die Patientin aus anderen Gründen als ihrer Endometriose nicht sexuell aktiv war, wurden nicht in die Analyse einbezogen.</p> <p>Die Durchschnittswerte der Dyschezie für jede Patientin wurden durch Mittelwertbildung über die entsprechenden 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Tages der Monat 6-Visite (oder die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis für Patientinnen, die die Behandlung vor Monat 6 abbrachen) berechnet. Der durchschnittliche Ausgangswert der Dyschezie wurde durch Mittelwertbildung über die beiden vollständigen Menstruationszyklen während des Screenings berechnet.</p> <p>Die Dyspareunie-Werte wurden für die Subgruppe der Patientinnen zusammengefasst, die zu Studienbeginn einen durchschnittlichen Wert > 1 aufwiesen. Die statistische Analyse zur Dyspareunie wurde nur für diese Subgruppe durchgeführt, um die Wirkung von Linzagolix auf diese Patientinnen zu schätzen. Es wurde erwartet, dass dies etwa 60 % bis 70 % der randomisierten Studienteilnehmerinnen sein werden. Dabei handelte es sich um eine Basisbewertung und hatte keinen Einfluss auf die verblindete, randomisierte Behandlungsgruppe. Gemäß Abschnitt 13.1 des Protokolls wurde der Typ-I-Fehler aufgrund der Verwendung einer Teststrategie mit fester Sequenz beibehalten. Die Veränderung der Dyspareunie bis zum 6. Monat im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels Covarianzanalyse mit der Behandlungsgruppe als Haupteffekt (drei Werte) und unter Einbeziehung des Schmerzwerts zur Baseline als Kovariable analysiert.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt, der Mittelwert mit Standardabweichung zu Studienbeginn, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die die LSM-Veränderung mit 95 %-KI zum Auswertungszeitpunkt für den Linzagolix-Arm sowie den Kontrollarm angegeben. Zusätzlich wurden die geschätzten LSM-Behandlungsunterschiede zusammen mit einem 97,5 %-KI und p-Wert gemäß CSR angegeben.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>	Antwort	Wert	Keine Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0	Ich konnte die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr ertragen.	1	Der Geschlechtsverkehr wurde aufgrund von Schmerzen unterbrochen.	2	Ich vermied Geschlechtsverkehr, weil ich Schmerzen erwartete.	3
Antwort	Wert										
Keine Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0										
Ich konnte die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr ertragen.	1										
Der Geschlechtsverkehr wurde aufgrund von Schmerzen unterbrochen.	2										
Ich vermied Geschlechtsverkehr, weil ich Schmerzen erwartete.	3										

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 6	<p>Die Dyspareunie wurde von den Studienteilnehmerinnen täglich von Tag 1 bis Monat 12 über das eDiary bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Zeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CSR: Clinical Study Report; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least Squares Mean); mg: Milligramm; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche; VRS: verbale Bewertungsskala</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion der Dyspareunie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Reduktion der Dyspareunie* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Reduktion der Dyspareunie* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 121 bzw. 119 von 162 Patientinnen (74,7 % bzw. 73,5 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 133 bzw. 130 von 162 Patientinnen (82,1 % bzw. 80,2 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 80 von 121 Patientinnen (66,1 %) Werte vor. Für die Studie EDELWEISS 3 wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dyspareunie* wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Dyspareunie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für *Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	LSMD [97,5 %-KI] p-Wert ^b
EDELWEISS 3							
Monat 3	121	2,12 (0,81)	-0,79 [-0,95; -0,63]	133	1,93 (0,86)	-0,68 [-0,83; -0,53]	-0,10 [-0,35; 0,15] 0,715
Monat 6	119	2,08 (0,84)	-1,01 [-1,18; -0,85]	130	1,94 (0,85)	-0,82 [-0,97; -0,66]	-0,20 [-0,46; 0,07] 0,184

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	LSMD [97,5 %-KI] p-Wert ^b
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS.							
b: Bonferroni korrigierter p-Wert.							
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; vs.: versus.							
Quelle: (2)							

In Tabelle 4-48 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt die mittlere anhand einer VRS erhobene Bewertung der Dyspareunie zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm 2,12 (SD = 0,81) Skalenpunkte und im Kontrollarm 1,93 (SD = 0,86) Skalenpunkte. Im Monat 3 liegt die Veränderung des LSM im Linzagolix-Arm bei -0,79 [95 %-KI: -0,95; -0,63] und im Kontrollarm bei -0,68 [95 %-KI: -0,83; -0,53] Skalenpunkten. Beim Vergleich der Studienarme zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LSMD = -0,10 [97,5 %-KI: -0,35; 0,15], p = 0,715).

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Dyspareunie zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm 2,08 (SD = 0,84) Skalenpunkte und im Kontrollarm 1,94 (SD = 0,85) Skalenpunkte. Im Monat 6 liegt die Veränderung des LSM im Linzagolix-Arm bei -1,01 [95 %-KI: -1,18; -0,85] und im Kontrollarm bei -0,82 [95 %-KI: -0,97; -0,66] Skalenpunkten. Beim Vergleich der Studienarme zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LSMD = -0,20 [97,5 %-KI: -0,46; 0,07], p = 0,184).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	80	2,08 (0,82)	0,70 (1,03)	-1,33 (1,11)

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121		
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)			

In Tabelle 4-49 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der Dyspareunie 2,08 (SD = 0,82) Skalenpunkte. Im Monat 12 beträgt der Mittelwert der Dyspareunie 0,70 (SD = 1,03) Skalenpunkte. Somit ergibt sich im Monat 12 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Reduktion der Dyspareunie von -1,33 (SD = 1,11) für Patientinnen, die Linzagolix eingenommen haben.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix eine Dyspareunie im Vergleich zum Kontrollarm numerisch reduziert. Die *Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer kontinuierlich zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

4.3.1.3.1.6 Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen*

Studie	Operationalisierung										
EDELWEISS 3	<p>Die Patientinnen füllten täglich vom ersten Tag der Behandlungsphase bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 6 einen Fragebogen im eDiary aus, in dem der Schweregrad der uterinen/vaginalen Blutungen in den vergangenen 24 Stunden bewertet wurde. Die Stärke der Blutungen wurde anhand der folgenden Skala bewertet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Bitte wählen Sie die Kategorie aus, die Ihre vaginale Blutung oder Schmierblutung in den vergangenen 24 Stunden am besten beschreibt.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td> <td>Keine Blutung oder Schmierblutung.</td> </tr> <tr> <td>Schmierblutung</td> <td>Blutverlust, der keinen Hygieneschutz erfordert (außer Slipeinlagen).</td> </tr> <tr> <td>Blutung</td> <td>Blutverlust, der Hygieneschutz (Tampons oder Binden) erfordert.</td> </tr> <tr> <td>Starke Blutung</td> <td>Starker Blutverlust, der einen Hygieneschutz (Tampons oder Binden) erfordert, z.B. Notwendigkeit eines doppelten Schutzes zur Bewältigung der Menstruationsblutung, Menstruationsblutung begleitet von einem Gefühl des „Schwallens“ oder „Überflutens“, Durchnässen einer Binde und/oder Tampons oder mehr pro Stunde über 3 oder mehr aufeinanderfolgende Stunden, Notwendigkeit, den Tampon oder die Binde nachts zu wechseln oder verschmutzte Bettwäsche.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Während des Screenings wurden der Patientin zusätzliche Fragen gestellt, um den ersten Tag ihrer Menstruation zu ermitteln.</p> <p>Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen</p> <p>Der tatsächliche Wert und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Anzahl der Tage mit Uterusblutungen („Blutung“, „Schmierblutung“, „starke Blutung“), die im eDiary erfasst wurden, wurden für jeden Zeitraum von 28 Tagen zusammengefasst. Die Anzahl Tage mit uterinen Blutungen wurde mit Hilfe eines negativ-binomial Modells analysiert. Als abhängige Variable wurde die Anzahl Tage mit uterinen Blutungen eingesetzt, der entsprechende Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus diesem Modell wurde neben den Behandlungsgruppen-individuellen Kleinste-Quadrate Mittelwerten mit 95 %-KI auch die Rate Ratio mit 95 %-KI und zugehörigem p-Wert abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 6 für die Behandlungs-arme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>	Bitte wählen Sie die Kategorie aus, die Ihre vaginale Blutung oder Schmierblutung in den vergangenen 24 Stunden am besten beschreibt.		Keine	Keine Blutung oder Schmierblutung.	Schmierblutung	Blutverlust, der keinen Hygieneschutz erfordert (außer Slipeinlagen).	Blutung	Blutverlust, der Hygieneschutz (Tampons oder Binden) erfordert.	Starke Blutung	Starker Blutverlust, der einen Hygieneschutz (Tampons oder Binden) erfordert, z.B. Notwendigkeit eines doppelten Schutzes zur Bewältigung der Menstruationsblutung, Menstruationsblutung begleitet von einem Gefühl des „Schwallens“ oder „Überflutens“, Durchnässen einer Binde und/oder Tampons oder mehr pro Stunde über 3 oder mehr aufeinanderfolgende Stunden, Notwendigkeit, den Tampon oder die Binde nachts zu wechseln oder verschmutzte Bettwäsche.
Bitte wählen Sie die Kategorie aus, die Ihre vaginale Blutung oder Schmierblutung in den vergangenen 24 Stunden am besten beschreibt.											
Keine	Keine Blutung oder Schmierblutung.										
Schmierblutung	Blutverlust, der keinen Hygieneschutz erfordert (außer Slipeinlagen).										
Blutung	Blutverlust, der Hygieneschutz (Tampons oder Binden) erfordert.										
Starke Blutung	Starker Blutverlust, der einen Hygieneschutz (Tampons oder Binden) erfordert, z.B. Notwendigkeit eines doppelten Schutzes zur Bewältigung der Menstruationsblutung, Menstruationsblutung begleitet von einem Gefühl des „Schwallens“ oder „Überflutens“, Durchnässen einer Binde und/oder Tampons oder mehr pro Stunde über 3 oder mehr aufeinanderfolgende Stunden, Notwendigkeit, den Tampon oder die Binde nachts zu wechseln oder verschmutzte Bettwäsche.										
EDELWEISS 6	<p>Die Studienteilnehmerinnen haben täglich von Tag 1 bis Monat 12 über das eDiary die Blutungstage angegeben (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungs-arm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben.</p>										

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> ; vgl.: vergleiche; z. B.: zum Beispiel	
Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 156 bzw. 158 von 162 Patientinnen (96,3 % bzw. 97,5 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 159 bzw. 158 von

162 Patientinnen (98,1 % bzw. 97,5 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 111 von 121 Patientinnen (91,7 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für *Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
EDELWEISS 3							
Monat 3	156	6,65 (2,11)	3,09 [2,54; 3,77]	159	6,28 (2,34)	5,46 [4,53; 6,58]	0,57 [0,43; 0,75] <0,0001
Monat 6	158	6,66 (2,10)	2,14 [1,74; 2,63]	158	6,28 (2,34)	5,58 [4,62; 6,73]	0,38 [0,29; 0,51] <0,0001
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. Eine Rate Ratio > 0 zeigt einen Vorteil für Linzagolix an. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrat Mittelwert (Least-Squares Mean); mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; vs.: versus. Quelle: (2, 17)</p>							

In Tabelle 4-52 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt.

In Monat 3 liegen Werte für 156 Patientinnen im Linzagolix-Behandlungsarm und 159 Patientinnen im Kontrollarm vor. Der Mittelwert der Tage mit uterinen Blutungen beträgt zu Studienbeginn 6,65 (SD = 2,11) im Linzagolix-Arm und 6,28 (SD = 2,34) in der Kontrollgruppe. Zum

Auswertungszeitpunkt nach 3 Monaten beträgt der LSM bei Linzagolix 3,09 [95 %-KI: 2,54; 3,77] und 5,46 [95 %-KI: 4,53; 6,58] in der Kontrollgruppe. Die Rate Ratio liegt bei 0,57 [95 %-KI: 0,43; 0,75]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix ($p < 0,0001$).

In Monat 6 liegen Werte für 158 Patientinnen in der Linzagolix-Gruppe und 158 Patientinnen in der Kontrollgruppe vor. Der Mittelwert der Tage mit uterinen Blutungen liegt zu Studienbeginn bei 6,66 (SD = 2,10) im Linzagolix-Arm und 6,28 (SD = 2,34) im Kontrollarm. Der LSM zum Auswertungszeitpunkt liegt bei 2,14 [95 %-KI: 1,74; 2,63] bei Linzagolix und 5,58 [95 %-KI: 4,62; 6,73] in der Kontrollgruppe. Die Rate Ratio beträgt 0,38 [95 %-KI: 0,29; 0,51]). Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit im Monat 6 weiterhin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix ($p < 0,0001$), der einer mehr als 2,5-fachen Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen unter Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm entspricht.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	111	6,76 (2,06)	1,50 (3,79)	-5,26 (4,25)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-53 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 liegen zu Monat 12 für 111 Patientinnen im Linzagolix-Arm Werte vor. Der Mittelwert der Tage mit uterinen Blutungen zu Studienbeginn beträgt 6,76 (SD = 2,06). Zum Auswertungszeitpunkt in Monat 12 beträgt dieser 1,50 (SD = 3,79) und konnte somit durch die Behandlung mit Linzagolix im Mittel um -5,26 (SD = 4,25) Tage reduziert werden.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die *Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen im Vergleich zum Ausgangswert* signifikant reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter ab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)

Studie	Operationalisierung																								
EDELWEISS 3	<p>Der EHP-30 wurde von den Studienteilnehmerinnen zur Visite am Tag 1 (Baseline), zu Monat 3 und Monat 6 im Studienzentrum mithilfe des eDiary ausgefüllt.</p> <p>Der EHP-30 ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbstanwendung, der zur Messung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen mit Endometriose eingesetzt wird. Der EHP-30 besteht aus zwei Teilen: einem Kernfragebogen mit fünf Domänen, die auf alle Frauen mit Endometriose anwendbar sind, und einem modularen Teil mit sechs Domänen, die auf bestimmte Studienteilnehmerinnen anwendbar sind. Für die Veränderung in den Symptomdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert wurde die Schmerzdomäne des Fragebogens berücksichtigt. Die Schmerzdomäne besteht aus 11 Items, die jeweils die Auswirkungen von Schmerzen auf verschiedene Aktivitäten behandeln und jeweils auf einer 5-Punkte-Skala (0 = Nie bis 4 = Immer) bewertet werden. Die Schmerzdomäne beinhaltet die folgenden Items:</p> <table border="1" data-bbox="430 913 1393 1550"> <thead> <tr> <th colspan="2">Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>nicht an gesellschaftlichen Veranstaltungen teilnehmen können wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>keine Hausarbeiten erledigen können wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Schwierigkeiten gehabt, zu stehen wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Schwierigkeiten gehabt, zu sitzen wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Schwierigkeiten gehabt, zu gehen wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Schwierigkeiten gehabt, Sport zu treiben oder Freizeitaktivitäten nachzugehen wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Appetit verloren und/oder nichts essen können wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Nicht richtig schlafen können wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>zu Bett gehen oder sich hinlegen müssen wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>nicht die Dinge machen, die Sie machen wollten wegen der Schmerzen?</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>die Unfähigkeit gefühlt, mit dem Schmerz umzugehen?</td> </tr> </tbody> </table> <p>Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert basierte auf den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 bzw. auf den letzten 28 Tagen der randomisierten Behandlungsphase bis zur Studienvsiste im 6. Monat, definiert als die letzten 28 Tage vor und einschließlich des letzten Behandlungsdatums an der Visite zu Monat 3 bzw. Monat 6 oder die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation für die Patientinnen, die die Behandlung vor dem Analysezeitpunkt (Monat 3 bzw. Monat 6) abbrechen.</p> <p>Die Schmerzdomäne wurde auf einer Skala von 0 bis 100 standardisiert, wobei 0 den besten und 100 den schlechtesten Gesundheitszustand angab. Die Skalenwerte für die Schmerzdomäne wurden berechnet aus der Summe der Rohwerte jedes Items in der Skala geteilt durch den maximal möglichen Rohwert aller Items der Skala (hier 11*4) und mit 100</p>	Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...		1	nicht an gesellschaftlichen Veranstaltungen teilnehmen können wegen der Schmerzen?	2	keine Hausarbeiten erledigen können wegen der Schmerzen?	3	Schwierigkeiten gehabt, zu stehen wegen der Schmerzen?	4	Schwierigkeiten gehabt, zu sitzen wegen der Schmerzen?	5	Schwierigkeiten gehabt, zu gehen wegen der Schmerzen?	6	Schwierigkeiten gehabt, Sport zu treiben oder Freizeitaktivitäten nachzugehen wegen der Schmerzen?	7	Appetit verloren und/oder nichts essen können wegen der Schmerzen?	8	Nicht richtig schlafen können wegen der Schmerzen?	9	zu Bett gehen oder sich hinlegen müssen wegen der Schmerzen?	10	nicht die Dinge machen, die Sie machen wollten wegen der Schmerzen?	11	die Unfähigkeit gefühlt, mit dem Schmerz umzugehen?
Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...																									
1	nicht an gesellschaftlichen Veranstaltungen teilnehmen können wegen der Schmerzen?																								
2	keine Hausarbeiten erledigen können wegen der Schmerzen?																								
3	Schwierigkeiten gehabt, zu stehen wegen der Schmerzen?																								
4	Schwierigkeiten gehabt, zu sitzen wegen der Schmerzen?																								
5	Schwierigkeiten gehabt, zu gehen wegen der Schmerzen?																								
6	Schwierigkeiten gehabt, Sport zu treiben oder Freizeitaktivitäten nachzugehen wegen der Schmerzen?																								
7	Appetit verloren und/oder nichts essen können wegen der Schmerzen?																								
8	Nicht richtig schlafen können wegen der Schmerzen?																								
9	zu Bett gehen oder sich hinlegen müssen wegen der Schmerzen?																								
10	nicht die Dinge machen, die Sie machen wollten wegen der Schmerzen?																								
11	die Unfähigkeit gefühlt, mit dem Schmerz umzugehen?																								

Studie	Operationalisierung
	<p>multipliziert.</p> <p>Die Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinst-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die Schmerzdomäne des EHP-30 wurde von den Studienteilnehmerinnen an den Visiten zu Monat 7, Monat 9 und Monat 12 bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT dargestellt. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; eDiary: elektronisches Tagebuch; EHP-30: Endometriose Gesundheitsprofil-30 (<i>Endometriosis Health Profil -30</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EHP-30 Fragebogen* (*Schmerzdomäne*) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 155 bzw. 147 von 162 Patientinnen (95,7 % bzw. 90,7 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 149 bzw. 141 von 162 Patientinnen (92,0 % bzw. 87,0 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 109 von 121 Patientinnen (90,1 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für *Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
<i>Schmerzen</i>								
Monat 3	155	52,21 (15,27)	-29,07 (1,52)	149	51,71 (14,42)	-20,97 (1,55)	-8,10 [-12,35; - 3,85] 0,0002	-0,43 [-0,66; -0,20]
Monat 6	147	52,29 (15,41)	-35,83 (1,62)	141	51,74 (14,50)	-19,68 (1,65)	-16,15 [-20,68; - 11,62] <0,0001	-0,83 [-1,07; -0,58]
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus. Quelle: (2, 17)								

Die Tabelle 4-56 zeigt die Ergebnisse für die *Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* der Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, liegt der mittlere Schmerz gemessen anhand der Schmerzdomäne des EHP-30 Fragebogens im Linzagolix-Arm bei 52,21 (SD = 15,27) und bei 51,71 (SD = 14,42) Skalenpunkten im Kontrollarm. Die Veränderung des LSM im Monat 3 beträgt unter Behandlung mit Linzagolix -29,07 (SE = 1,52) Skalenpunkte und im Kontrollarm -20,97 (SE = 1,55) Skalenpunkte. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -8,10 [95 %-KI: -12,35; -3,85]; p = 0,0002). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,43 [95 %-KI: -0,66; -0,20]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit bereits im Monat 3 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Schmerzempfindung anhand der Symptomdomäne „Schmerz“ des EHP-30 Fragebogens zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm 52,29 (SD = 15,41) Skalenpunkte. Im Kontrollarm liegt der Mittelwert bei 51,74 (SD = 14,50). Die LSM-Veränderung beträgt im Monat 6 im Linzagolix-Arm -35,83 (SE = 1,62) und im Kontrollarm -19,68 (SE = 1,65) Skalenpunkte. Beim Vergleich der Veränderung beider Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -16,15 [95 %-KI: -20,68; -11,62]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt weiterhin vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,83 [95 %-KI: -1,07; -0,58]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit im Monat 6 weiterhin als klinisch relevant zu beurteilen.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für *Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
<i>Schmerzen</i>				
Monat 12	109	52,94 (14,58)	11,05 (14,42)	-41,89 (20,21)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-57 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der Schmerzdomäne des EHP-30 Fragebogens zu Studienbeginn 52,94 (SD = 14,58), während der Mittelwert im Monat 12 11,05 (SD = 14,42) Skalenpunkte beträgt. Somit ergibt sich im Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn eine Reduktion der Schmerzen um -41,89 (SD = 20,21) Skalenpunkte.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Schmerzen bzw. die Auswirkungen von Schmerzen auf Aktivitäten der Patientinnen signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt

schnell und die *Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 PGI Fragebogen - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von PGI Fragebogen

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Die Instrumente PGIC und mPGIS wurden zur Erhebung der patientenberichteten Einschätzung der Endometriose-bedingten Symptome im Vergleich zur Situation vor der Behandlung verwendet. Dabei füllten die Patientinnen den jeweiligen Fragebogen vor Ort während der Studienvsiste im eDiary aus.</p> <p>PGIC: Die Patientinnen beantworteten mittels des PGIC die Frage anhand einer 7-Punkte-Skala, inwieweit sich ihre Endometriose-bedingten Symptome im Vergleich zum Beginn der Studie verändert haben. Die 7-Punkte-Skala umfasste folgende Kategorien: sehr viel besser, viel besser, minimal besser, keine Veränderung, minimal schlechter, viel schlechter, sehr viel schlechter. Die Erhebung fand in der Studie EDELWEISS 3 an den monatlichen Visiten beginnend mit Monat 1 bis zum Monat 6 statt. Eine Erhebung an Tag 1 wurde für den PGIC nicht durchgeführt.</p> <p>mPGIS: Bei jeder monatlichen Visite beginnend mit Tag 1 (Baseline) bis zu Monat 6 in der Studie EDELWEISS 3 wurden die Patientinnen gebeten mittels mPGIS die Endometriose-bedingten Symptome in den letzten 28-Tagen anhand einer 5-Punkte-Skala mit folgenden möglichen Kategorien zu beschreiben: keine Symptome, sehr leicht, leicht, mittelschwer, schwer.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten</p> <p>Die Antwortkategorien des PGIC-Fragebogens reichen von 0 (sehr viel schlechter) bis 6 (sehr viel besser). Die Antworten wurden pro Visite nach Kategorien zusammengefasst. Der Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten wurde im Sinne einer Response (klinisch relevanten Verbesserung) ausgewertet. Die Analyse erfolgte durch ein verallgemeinertes Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen. Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 3 und vergleichend für Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten des mPGIS-Fragebogens reichen von 0 (keine Symptome) bis 4 (schwer). Die Antworten wurden pro Visite nach Kategorien zusammengefasst. Der Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung wurde im Sinne einer Response (klinisch relevanten Verbesserung) ausgewertet. Die Analyse erfolgte durch ein verallgemeinertes Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen. Der entsprechende Baseline-Wert wurde als Kovariate ins Modell aufgenommen. Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 3 und vergleichend für Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 6	<p>Der PGIC und mPGIS wurden von den Studienteilnehmerinnen an jeder monatlichen Visite bis zu Monat 12 bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es werden die Patientinnen mit Ereignis angegeben. Die Ergebnisse dieser Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 12 für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT im TEAS dargestellt.</p> <p>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mPGIS: <i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PGI Fragebogen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *PGI Fragebogen* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *PGI Fragebogen* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 157 bzw. 148 von 162 Patientinnen (96,9 % bzw. 91,4 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 149 bzw. 142 von 162 Patientinnen (92,0 % bzw. 87,7 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 111 von 121 Patientinnen (91,7 %) Werte vor.

Für die Analyse *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zu Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 154 bzw. 146 von 162 Patientinnen (95,1 % bzw. 90,1 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 147 bzw. 140 von 162 Patientinnen (90,7 % bzw. 86,4 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zu Monat 12 Werte für 109 von 121 Patientinnen (90,1 %) vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in den Analysen berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PGI Fragebogen* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGI Fragebogen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162 TEAS ^b = 121	Kontrollarm FAS ^a = 162	Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm			
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)
EDELWEISS 3						
Monat 3						
Sehr viel besser	27/157 (17,2)	8/149 (5,4)	1,67 [1,33; 2,10]	2,99 [1,88; 4,77]	0,27 [0,16; 0,37]	<0,0001
Viel besser	77/157 (49,0)	51/149 (34,2)				
Monat 6						
Sehr viel besser	51/148 (34,5)	11/142 (7,7)	2,10 [1,67; 2,64]	6,09 [3,62; 10,22]	0,41 [0,31; 0,51]	<0,0001
Viel besser	65/148 (43,9)	42/142 (29,6)				
EDELWEISS 6						
Monat 12						
Sehr viel besser	62/111 (55,9)	-	-	-	-	-
Viel besser	34/111 (30,6)	-	-	-	-	-
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS.</p> <p>b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS.</p> <p>Ein PGIC-Skalenwert von -3 (sehr viel besser) oder -2 Punkten (viel besser) wurde als klinisch relevant definiert.</p> <p>Ein RR > 1, eine OR > 1 und eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen im Analyseset; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (2, 3, 17)</p>						

In Tabelle 4-60 werden die Ergebnisse des Endpunkts Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse dieses Endpunkts für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 3 zeigt sich im Monat 3 im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 27 von 157 Patientinnen (17,2 %) ein PGIC-Skalenwert von -3 Punkten (sehr viel besser) sowie bei 77 von 157 Patientinnen (49,0%) ein PGIC-Skalenwert von -2 Punkten (viel besser). Im

Kontrollarm liegt ein PGIC-Skalenwert von -3 Punkten bei 8 von 149 Patientinnen (5,4 %) sowie von -2 Punkten bei 51 von 149 Patientinnen (34,2%) vor. Insgesamt lagen zu Monat 3 bei 66,2 % der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix und 39,6 % der Patientinnen im Kontrollarm eine Bewertung des PGIC-Skalenwerts von < -2 Punkten, d. h. einer klinisch relevanten Verbesserung, vor. Das RR liegt bei 1,67 [95 %-KI: 1,33; 2,10], die OR beträgt 2,99 [95 %-KI: 1,88; 4,77] und die RD liegt bei 0,27 [95 %-KI: 0,16; 0,37]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix ($p < 0,0001$).

In Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 liegt bei 51 von 148 Patientinnen (34,5 %) im Linzagolix-Arm ein PGIC-Skalenwert von -3 Punkten (sehr viel besser) und bei 65 von 148 Patientinnen (43,9%) ein PGIC-Skalenwert von -2 Punkten (viel besser) vor. Im Kontrollarm liegt ein Skalenwert im PGIC von -3 Punkten bei 11 von 142 Patientinnen (7,7 %) sowie von -2 Punkten bei 42 von 142 Patientinnen (29,6%) vor. Insgesamt lagen zu Monat 6 bei 78,4 % der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix und 37,3 % der Patientinnen im Kontrollarm eine Bewertung des PGIC-Skalenwerts von < -2 Punkten, d. h. einer klinisch relevanten Verbesserung, vor. Das RR liegt bei 2,10 [95 %-KI: 1,67; 2,64], die OR beträgt 6,09 [95 %-KI: 3,62; 10,22] und die RD liegt bei 0,41 [95 %-KI: 0,31; 0,51]. Somit bleibt der signifikante Vorteil zugunsten von Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm auch im Monat 6 bestehen ($p < 0,0001$).

In der Studie EDELWEISS 6 liegt im Monat 12 bei 62 von 111 Patientinnen (55,9 %) im Linzagolix-Arm ein PGIC-Skalenwert von -3 Punkten (sehr viel besser) sowie bei 34 von 111 Patientinnen (30,6%) von -2 Punkten (viel besser) vor. Insgesamt lagen zu Monat 12 bei 86,5 % der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix eine Bewertung des PGIC-Skalenwerts von < -2 Punkten, d. h. einer klinisch relevanten Verbesserung, vor.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen ihre Endometriose-bedingten Symptome als *sehr viel besser* oder *viel besser* bewerten, signifikant erhöht. Der Wirkeintritt von Linzagolix erfolgt schnell und der Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten nimmt über die Behandlungsdauer sowohl für die Wahrnehmung „*sehr viel besser*“ als auch für die Wahrnehmung „*sehr viel besser*“ und „*viel besser*“ insgesamt noch weiter zu.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162 TEAS ^b = 121	Kontrollarm FAS ^a = 162	Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm			
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)
EDELWEISS 3						
Monat 3	113/154 (73,4)	89/147 (60,5)	1,13 [0,97; 1,32]	1,82 [1,09; 3,03]	0,10 [-0,00; 0,20]	0,0180
Monat 6	118/146 (80,8)	87/140 (62,1)	1,22 [1,05; 1,41]	2,83 [1,60; 5,00]	0,15 [0,05; 0,25]	0,0005
EDELWEISS 6						
Monat 12	96/109 (88,1)	-	-	-	-	-
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. Eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im PGIS wurde als klinisch relevant definiert. Ein RR > 1, eine OR > 1 und eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Linzagolix an. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen im Analyseset; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vs.: versus. Quelle: (2, 3, 17)</p>						

In Tabelle 4-61 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse dieses Endpunkts für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 3 zeigt sich zu Monat 3 im Behandlungsarm mit Linzagolix bei 113 von 154 Patientinnen (73,4 %) zu Monat 3 eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS. Im Kontrollarm liegt eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS bei 89 von 147 Patientinnen (60,5 %) vor. Das RR liegt bei 1,13 [95 %-KI: 0,97; 1,32], die OR beträgt 1,82 [95 %-KI: 1,09; 3,03] und die RD liegt bei 0,10 [95 %-KI: -0,00; 0,20]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix ($p = 0,0180$).

Zu Monat 6 zeigt sich im Linzagolix-Arm bei 118 von 146 Patientinnen (80,8 %) eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS. Im Kontrollarm liegt eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS bei 87 von 140 Patientinnen (62,1 %) vor. Das RR beträgt 1,22 [95 %-KI: 1,05; 1,41], die OR beträgt 2,83 [95 %-KI: 1,60; 5,00] und die RD liegt bei 0,15 [95 %-KI: -0,05; 0,25].

0,05; 0,25]. Somit bleibt der signifikante Vorteil zugunsten von Linzagolix gegenüber dem Kontrollarm auch im Monat 6 bestehen ($p = 0,0005$).

In der Studie EDELWEISS 6 liegt im Linzagolix-Arm im Monat 12 weiterhin bei 96 von 109 Patientinnen (88,1 %) eine Verbesserung des mPGIS um ≥ 1 Punkt vor.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Verbesserung um mehr als einen Punkt im mPGIS signifikant erhöht. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.9 PROMIS Fatigue – Short Form 6a - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von *PROMIS Fatigue – Short Form 6a*

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Der <i>PROMIS Fatigue – Short Form 6a</i> besteht aus 6 Fragen für die Messung der Fatigue. Die Patientinnen konnten ihre Fatigue in den 5 Kategorien einschätzen: Überhaupt nicht, ein bisschen, etwas, ziemlich viel, sehr viel. Der Fragebogen umfasste die folgenden Fragen:</p> <p>Während der letzten 7 Tage...</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fühlte ich mich müde. 2. hatte ich Schwierigkeiten, Dinge zu beginnen, weil ich müde war, <p>In den letzten 7 Tagen,...</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. wie erschöpft fühlten Sie sich im Durchschnitt? 4. wie müde waren Sie im Durchschnitt? 5. wie sehr hat Sie Ihre Müdigkeit durchschnittlich gestört? 6. inwieweit beeinträchtigte Ihre Müdigkeit Ihre körperliche Funktionsfähigkeit? <p>Der Fragebogen wurde zur Visite an Tag 1 (Baseline), zu Monat 3 und Monat 6 erhoben.</p> <p>Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Der <i>PROMIS Fatigue – Short Form 6a</i> besteht aus 6 Items auf 5-Punkte-Skalen (1-5). Die Gesamtpunktzahl wurde als Summe der Antworten auf jedes Item gemessen und lag zwischen 6 und 30. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto schwerwiegender das Symptom. Fehlende Daten wurden nicht ergänzt. Jedes Element wurde pro Visite nach Kategorien zusammengefasst. Die Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinste-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und für Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Der <i>PROMIS Fatigue – Short Form 6a</i> wurde von den Studienteilnehmerinnen an den Visiten zu Monat 7, Monat 9 und Monat 12 bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT dargestellt. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PROMIS: <i>Patient Reported Outcome Measurement Information System (Fatigue short form)</i>; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 155 bzw. 147 von 162 Patientinnen (95,7 % bzw. 90,7 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 151 bzw. 142 von 162 Patientinnen (93,2 % bzw. 87,7 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 109 von 121 Patientinnen (90,0 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung im *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
Monat 3	155	19,86 (5,30)	-5,00 (0,46)	151	19,56 (5,06)	-3,69 (0,47)	-1,30 [-2,59; -0,02] 0,0467	-0,23 [-0,45; -0,00]
Monat 6	147	19,87 (5,25)	-6,56 (0,48)	142	19,60 (4,99)	-3,85 (0,48)	-2,70 [-4,04; -1,37] <0,0001	-0,47 [-0,70; -0,23]
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus. Quelle: (2, 17)</p>								

In Tabelle 4-64 werden die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt der Mittelwert der *PROMIS Fatigue*-Bewertung im Linzagolix-Arm zu Studienbeginn 19,86 (SD = 5,30) Skalenpunkte. Im Kontrollarm liegt der Mittelwert zu Studienbeginn bei 19,56 (SD = 5,06) Skalenpunkten. Die Veränderung des LSM im Monat 3 beträgt unter Behandlung mit Linzagolix -5,00 (SE = 0,46) und im Kontrollarm -3,69 (SE = 0,47) Skalenpunkte. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -1,30 [95 %-KI: (-2,59; -0,02)]; p = 0,0467). Das Hedges' g beträgt -0,23 [95 %-KI: -0,45; -0,00].

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt die mittlere PROMIS Fatigue-Bewertung zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm 19,87 (SD = 5,25) und im Kontrollarm 19,60 (SD = 4,99) Skalenpunkte. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt im Linzagolix-Arm -6,56 (SE = 0,48) und im Kontrollarm -3,85 (SE = 0,48) Skalenpunkte. Beim Vergleich der beiden Studienarme im Monat 6 ergibt sich weiterhin ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -2,70 [95 %-KI: -4,04; -1,37]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,47 [95 %-KI: -0,70; -0,23]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit im Monat 6 als klinisch relevant zu beurteilen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für *Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	109	20,6 (5,3)	12,2 (5,8)	-8,4 (6,9)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-65 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der Fatigue erhoben anhand des PROMIS Fatigue – Short Form 6a zu Studienbeginn 20,6 (SD = 5,3) Skalenpunkte. Im Monat 12 beträgt der Mittelwert 12,2 (SD = 5,8) Skalenpunkte. Somit liegt eine Reduktion der Fatigue im Monat 12 im Vergleich zur Baseline von -8,4 (SD = 6,9) Skalenpunkten vor.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix eine Endometriose-assoziierte Fatigue signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.10PSIQ/SSIQ - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von *PSIQ/SSIQ*

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Die Fragebögen PSIQ und SSIQ bestehen jeweils aus einer Frage mit einer möglichen Bewertung von 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr wahrscheinlich). Bei der Anwendung des PSIQ wurde das medizinische Fachpersonal gefragt, wie wahrscheinlich eine Empfehlung zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose dieser Patientin ist, wenn die Symptome der Betroffenen so bleiben wie sie sind. Bei der Anwendung des SSIQ wurde die Patientin selbst gefragt, wie wahrscheinlich es ist, dass eine laparoskopische Operation zur Behandlung der Endometriose in Betracht gezogen wird, wenn die Symptome so bleiben, wie sie sind.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte waren für beide Fragebögen zur Baseline an Tag 1 und zu Monat 6.</p> <p>Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Antworten auf die PSIQ wurden am Tag 1 und im 6. Monat als kontinuierliche Variable zusammengefasst. Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im 6. Monat wurde mittels Covarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 6, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die LSM-Veränderung mit 95 %-KI zum Auswertungszeitpunkt für den Linzagolix-Arm sowie den Kontrollarm angegeben. Zusätzlich wurden die geschätzten LSM-Behandlungsunterschiede zusammen mit einem 97,5 %-KI und p-Wert gemäß CSR angegeben.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p> <p>Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Antworten auf die SSIQ wurden am Tag 1 und im 6. Monat als kontinuierliche Variable zusammengefasst. Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen im 6. Monat wurde mittels Covarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 6, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die LSM-Veränderung mit 95 %-KI zum Auswertungszeitpunkt für den Linzagolix-Arm sowie den Kontrollarm angegeben. Zusätzlich wurden die geschätzten LSM-Behandlungsunterschiede zusammen mit einem 97,5 %-KI und p-Wert gemäß CSR angegeben.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Der PSIQ/SSIQ wurde vom medizinischen Fachpersonal und den Studienteilnehmerinnen an der Visite zu Monat 12 bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ANCOVA: Covarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>); CSR: <i>Clinical Study Report</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least Squares Mean</i>); mg: Milligramm; PSIQ: <i>Physician Surgery Intention Question</i>; SSIQ: <i>Subject Surgery Intention Question</i>; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PSIQ/SSIQ* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *PSIQ/SSIQ* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine

der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *PSIQ/SSIQ* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt in Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 126 von 162 Patientinnen (77,8 %) und im Kontrollarm 125 von 162 Patientinnen (77,2 %) vor. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt in Monat 12 für 101 von 121 Patientinnen (83,4 %) Werte vor. Für die Analyse *Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* waren in der Studie EDELWEISS 3 im Linzagolix-Arm Werte für 144 von 162 Patientinnen (88,9 %), im Kontrollarm für 136 von 162 Patientinnen (84,0 %) und in der Studie EDELWEISS 6 für 109 von 121 Patientinnen (90,1 %) verfügbar. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in den Analysen berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PSIQ/SSIQ* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PSIQ/SSIQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für *Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	LSMD [97,5 %-KI] p-Wert ^b
EDELWEISS 3							
Monat 6	126	4,3 (2,7)	-1,5 [-1,9; -1,2]	125	4,0 (2,6)	-0,8 [-1,2; -0,5]	-0,7 [-1,3; -0,1] 0,017

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	LSMD [97,5 %-KI] p-Wert ^b
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS.							
b: Bonferroni korrigierter p-Wert.							
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; vs.: versus.							
Quelle: (2)							

In Tabelle 4-68 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 6 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 6 vorliegt, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung des medizinischen Fachpersonals zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose, evaluiert durch den PSIQ, zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm 4,3 (SD = 2,7) Skalenpunkte und im Kontrollarm 4,0 (SD = 2,6) Skalenpunkte. Im Monat 6 liegt die Veränderung des LSM der Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose der mit Linzagolix behandelten Patientinnen bei -1,5 [95 %-KI: -1,9; -1,2] und im Kontrollarm bei -0,8 [95 %-KI: -1,2; -0,5] Skalenpunkten. Somit ergibt sich im Monat 6 ein signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix hinsichtlich einer Reduktion der durch medizinisches Fachpersonal bewerteten Wahrscheinlichkeit einer laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose (LSMD = 0,7 [97,5 %-KI: -1,3; -0,1]; p = 0,017).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für *Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	101	4,7 (2,6)	2,0 (1,9)	-2,7 (2,8)

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121		
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)			

In Tabelle 4-69 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 6, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert für die Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung des medizinischen Fachpersonals zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose zu Studienbeginn 4,7 (SD = 2,6) Punkte. Im Monat 12 liegt die mittlere Bewertung der Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose bei 2,0 (SD = 1,9) Punkten. Dies entspricht einer mittleren Verringerung von -2,7 (SD = 2,8) Punkten.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung des medizinischen Fachpersonals zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose im Vergleich zum Kontrollarm signifikant verringert. Die *Veränderung im PSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* hinsichtlich einer reduzierten Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung des medizinischen Fachpersonals zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose nimmt über die Behandlungsdauer zu.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für *Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	LSMD [97,5 %-KI] p-Wert ^b
EDELWEISS 3							
Monat 6	144	5,5 (3,3)	-1,6 [-2,1; -1,2]	136	5,2 (3,2)	-0,7 [-1,1; -0,3]	-0,9 [-1,6; -0,2] 0,005

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [95 %-KI]	LSMD [97,5 %-KI] p-Wert ^b
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS.							
b: Bonferroni korrigierter p-Wert.							
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; vs.: versus.							
Quelle: (2)							

In Tabelle 4-70 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 6 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 6 vorliegt, beträgt der Mittelwert der Wahrscheinlichkeit, dass aus Sicht der Patientin eine laparoskopische Operation zur Behandlung der Endometriose in Betracht gezogen wird, gemessen anhand des SSIQ, zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm 5,5 (SD = 3,3) Skalenpunkte und im Kontrollarm 5,2 (SD = 3,2) Skalenpunkte. Im Monat 6 liegt die Veränderung des LSM des SSIQ der mit Linzagolix behandelten Patientinnen bei -1,6 [95 %-KI: -2,1; -1,2] und im Kontrollarm bei -0,7 [95 %-KI: -1,1; -0,3] Skalenpunkten. Somit ergibt sich im Monat 6 ein signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix hinsichtlich einer Reduktion der durch die Patientin bewerteten Inbetrachtziehung einer laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose (LSMD = -0,9 [97,5 %-KI: -1,6; -0,2], p = 0,005).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für *Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	109	5,5 (3,2)	3,6 (3,3)	-1,9 (3,7)

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121		
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)			

In Tabelle 4-71 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 6, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert des SSIQ zu Studienbeginn 5,5 (SD = 3,2) Punkte. Im Monat 12 liegt der Mittelwert des SSIQ bei 3,6 (SD = 3,3) Punkten. Dies entspricht einer mittleren Verringerung von -1,9 (SD = 3,7) Skalenpunkten.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit, dass eine laparoskopische Operation zur Behandlung der Endometriose durch die Patientin in Betracht gezogen wird, im Vergleich zum Kontrollarm signifikant reduziert. Die *Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* hinsichtlich einer reduzierten durch, die Patientin bewerteten Inbetrachtziehung einer laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose nimmt über die Behandlungsdauer zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.11 EQ-5D VAS - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Der EQ-5D Fragebogen ist ein generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands. Er besteht aus einem deskriptiven Modul (EQ-5D-5L), in dem die Patientinnen in 5 Kategorien anhand von 5 Antwortmöglichkeiten ihren Gesundheitszustand angeben, sowie einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS), auf der sie ihrem aktuellen Gesundheitszustand einen Wert zwischen 0 und 100 zuordnen. In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands über die VAS des EQ-5D-Fragebogens berichtet. Die EQ-5D VAS umfasst 20 cm mit einer Spanne von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Hohe EQ-5D VAS Werte weisen demnach auf einen besseren Gesundheitszustand hin.</p> <p>Die VAS wurde von den Patientinnen im eDiary zur Baseline an Tag 1 und in den Visiten zu Monat 1, Monat 3 und Monat 6 bewertet.</p> <p>Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung in der EQ-5D VAS wurde als Vergleich der Baseline (Tag 1) zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt. Die Veränderung in der EQ-5D VAS wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinst-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und für Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die EQ-5D VAS wurde von den Studienteilnehmerinnen in den Visiten zu Monat 7, Monat 9 und Monat 12 bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung in der EQ-5D VAS</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; cm: Zentimeter; eDiary: elektronisches Tagebuch; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Visuelle Analogskala; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 154 bzw. 146 von 162 Patientinnen (95,0 % bzw. 90,1 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 151 bzw. 142 von 162 Patientinnen (93,2 % bzw. 87,7 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 108 von 121 Patientinnen (89,3 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *EQ-5D VAS* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung in der *EQ-5D VAS* im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
Monat 3	154	61,98 (20,08)	12,78 (1,56)	151	61,55 (19,86)	7,21 (1,57)	5,57 [1,23; 9,91] 0,0120	0,29 [0,06; 0,51]
Monat 6	146	61,86 (20,07)	15,05 (1,77)	142	61,87 (19,83)	5,83 (1,80)	9,22 [4,27; 14,17] 0,0003	0,43 [0,20; 0,66]
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus. Quelle: (2, 17)</p>								

In Tabelle 4-74 sind die Ergebnisse für die Veränderung in der *EQ-5D VAS* im Vergleich zum Ausgangswert der Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt die mittlere Bewertung des Gesundheitszustandes gemäß der *EQ-5D VAS* im Linzagolix-Arm zu Studienbeginn 61,98 (SD = 20,08) Skalenpunkte. Im Kontrollarm liegt der Mittelwert zu Studienbeginn bei 61,55 (SD = 19,86) Skalenpunkten. Die Veränderung des LSM im Monat 3 beträgt unter Behandlung mit Linzagolix 12,78 (SE = 1,56) Skalenpunkte und im Kontrollarm 7,21 (SE = 1,57) Skalenpunkte. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = 5,57 [95 %-KI: 1,23; 9,91]; p = 0,0120). Das Hedges' g beträgt 0,29 [95 %-KI: 0,06; 0,51].

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt die mittlere Bewertung des Gesundheitszustandes gemäß der EQ-5D VAS zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm 61,86 (SD = 20,07) und im Kontrollarm 61,87 (SD = 19,83) Skalenpunkte. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt im Linzagolix-Arm 15,05 (SE = 1,77) und im Kontrollarm 5,83 (SE = 1,80) Skalenpunkte. Beim Vergleich der beiden Arme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Linzagolix (LSMD = 9,22 [95 %-KI: 4,27; 14,17]; $p = 0,0003$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (0,43 [95 %-KI: 0,20; 0,66]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit im Monat 6 als klinisch relevant zu beurteilen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für *Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	108	60,6 (20,1)	78,8 (21,3)	18,0 (30,0)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert des EQ-5D VAS-Scores zu Studienbeginn 60,6 (SD = 20,1) Skalenpunkte. Im Monat 12 beträgt der Mittelwert 78,8 (SD = 21,3) Skalenpunkte. Somit ergibt sich im Monat 12 im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung in der EQ-5D VAS von 18,0 (SD = 30,0) Skalenpunkten.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix den Gesundheitszustand erhoben anhand der EQ-5D VAS signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß steigert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert* hinsichtlich einer Verbesserung des Gesundheitszustands nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

4.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.2.1 Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags*

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Die Patientinnen füllten täglich bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 6 einen Fragebogen im eDiary aus, in dem auf einer NRS von 0 bis 10 angegeben wurde, ob in den letzten 24 Stunden Schwierigkeiten bei der Bewerkstellung der täglichen Aktivitäten auftraten. Eine 0 auf der NRS stellte keine Schwierigkeiten und eine 10 die Unfähigkeit der Bewerkstellung der Alltagsaktivitäten dar.</p> <p>Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Der tägliche Aktivitätswert für jede Patientin wurde durch Mittelwertbildung über die entsprechenden 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Tages der Visite zum jeweiligen Analysezeitpunkt (oder die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation für Patientinnen, die die Behandlung vor dem 6. Monat abbrachen) berechnet. Der Ausgangswert des Mittelwerts der täglichen Aktivitäten wurde durch Mittelwertbildung über die 2 Menstruationszyklen zur Baseline berechnet. Die Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinst-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und für Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die Studienteilnehmerinnen bewerteten täglich die Bewerkstellung des Alltags bis zu Monat 12 über das eDiary (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungs-arm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; NRS: numerische Bewertungsskala; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>; vgl.: vergleiche</p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert* lagen in der Studie EDELWEISS 3 zum Analysezeitpunkt Monat 3 bzw. Monat 6 im Linzagolix-Arm Werte für 156 bzw. 158 von 162 Patientinnen (96,3 % bzw. 97,5 %) vor. Im Kontrollarm waren Werte für 159 bzw. 158 von 162 Patientinnen (98,1 % bzw. 97,5 %) verfügbar. In der Studie EDELWEISS 6 lagen zum Analysezeitpunkt Monat 12 für 111 von 121 Patientinnen (91,7 %) Werte vor. Für beide Studien wurden mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-78: Ergebnisse für *Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
Monat 3	156	5,64 (1,88)	-2,61 (0,16)	159	5,72 (1,76)	-1,76 (0,16)	-0,85 [-1,30; -0,40] 0,0002	-0,42 [-0,64; -0,20]
Monat 6	158	5,63 (1,90)	-3,14 (0,18)	158	5,73 (1,77)	-2,07 (0,18)	-1,06 [-1,56; -0,56] <0,0001	-0,47 [-0,69; -0,25]
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus. Quelle: (2, 17)</p>								

In Tabelle 4-78 sind die Ergebnisse des Endpunktes *Veränderung in der Bewältigung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert* aus der Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt der Mittelwert der auf der NRS gemessenen Beeinträchtigung der Bewältigung von Aktivitäten des Alltags 5,64 (SD = 1,88) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 5,72 (SD = 1,76) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 3 beträgt -2,61 (SE = 0,16) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -1,76 (SE = 0,16) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -0,85 [95 %-KI: -1,30; -0,40]; p = 0,0002). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,42 [95 %-KI: -0,64; -0,20]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt

Veränderung in der Bewältigung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert ist somit bereits im Monat 3 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert in der Beeinträchtigung der Bewerkstellung der Aktivitäten des Alltags zu Studienbeginn 5,63 (SD = 1,90) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 5,73 (SD = 1,77) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt im Linzagolix-Arm -3,14 (SE = 0,18) Skalenpunkte und -2,07 (SE = 0,18) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich der Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -1,06 [95 %-KI: -1,56; -0,56]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,47 [95 %-KI: -0,69; -0,25]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in der Bewältigung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert* ist somit im Monat 6 weiterhin als klinisch relevant zu beurteilen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für *Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
Monat 12	111	5,75 (1,76)	1,75 (2,08)	-4,00 (2,14)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (3)				

In Tabelle 4-79 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der Beeinträchtigung der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags zu Studienbeginn 5,75 (SD = 1,76) Skalenpunkte. Im Monat 12 beträgt der Mittelwert 1,75 (SD = 2,08) Skalenpunkte. Somit ergibt sich im Monat 12 im Vergleich zur Baseline eine Reduktion in der Beeinträchtigung bei der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags von -4,00 (SD = 2,14) Skalenpunkten.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß verbessert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung in der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert* hinsichtlich einer Verringerung von Schwierigkeiten der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2.2 EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)

Studie	Operationalisierung																																								
EDELWEISS 3	<p>Der EHP-30 ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbstanwendung, der zur Messung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen mit Endometriose eingesetzt wird. Der EHP-30 besteht aus zwei Teilen: einem Kernfragebogen mit fünf Domänen, die auf alle Frauen mit Endometriose anwendbar sind, und einem modularen Teil mit sechs Domänen, die auf bestimmte Studienteilnehmerinnen anwendbar sind. Für die Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert wurden die Domänen Kontrolle und Selbstbestimmung, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung und Selbstbild des Fragebogens berücksichtigt. Die Domänen bestehen aus 19 Items, die jeweils die Auswirkungen der Endometriose auf die Lebensqualität abbilden und jeweils auf einer 5-Punkte-Skala (0 = Nie bis 4 = Immer) bewertet werden. Die Domänen beinhalteten die folgenden Items:</p> <table border="1" data-bbox="429 875 1385 1863"> <thead> <tr> <th colspan="2">Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>12</td><td>sich im Allgemeinen unwohl gefühlt?</td></tr> <tr><td>13</td><td>sich frustriert gefühlt, weil sich Ihre Symptome nicht bessern?</td></tr> <tr><td>14</td><td>sich frustriert gefühlt, weil Sie Ihre Symptome nicht kontrollieren können?</td></tr> <tr><td>15</td><td>Ihre Symptome nicht vergessen können?</td></tr> <tr><td>16</td><td>das Gefühl gehabt, dass Ihre Symptome Ihr Leben bestimmen?</td></tr> <tr><td>17</td><td>das Gefühl gehabt, dass Ihre Symptome Ihnen das Leben erschweren?</td></tr> <tr><td>18</td><td>sich depressiv gefühlt?</td></tr> <tr><td>19</td><td>sich weinerlich/den Tränen nahe gefühlt?</td></tr> <tr><td>20</td><td>sich elend gefühlt?</td></tr> <tr><td>21</td><td>Stimmungsschwankungen gehabt?</td></tr> <tr><td>22</td><td>sich schlecht gelaunt oder reizbar gefühlt?</td></tr> <tr><td>23</td><td>sich gewalttätig oder aggressiv gefühlt?</td></tr> <tr><td>24</td><td>anderen nicht sagen können, wie Sie sich fühlen?</td></tr> <tr><td>25</td><td>das Gefühl gehabt, dass andere nicht verstehen, was Sie gerade durchmachen?</td></tr> <tr><td>26</td><td>das Gefühl gehabt, dass andere denken, Sie würden jammern?</td></tr> <tr><td>27</td><td>sich allein gefühlt?</td></tr> <tr><td>28</td><td>sich frustriert gefühlt, weil Sie nicht die Kleidung tragen konnten, die Sie gerne tragen würden?</td></tr> <tr><td>29</td><td>das Gefühl gehabt, dass sich Ihr Auftreten verändert hat?</td></tr> <tr><td>30</td><td>fehlendes Selbstvertrauen gehabt?</td></tr> </tbody> </table> <p>Der modulare Fragebogen zur Bewertung der sexuellen Aktivität besteht aus 5 Items. Es wurde dieselbe 5-Punkte-Skala wie auch für die Erhebung der Schmerzdomäne und der Funktionsdomänen verwendet. Zusätzlich hatten die Patientinnen die Möglichkeit ein Feld</p>	Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...		12	sich im Allgemeinen unwohl gefühlt?	13	sich frustriert gefühlt, weil sich Ihre Symptome nicht bessern?	14	sich frustriert gefühlt, weil Sie Ihre Symptome nicht kontrollieren können?	15	Ihre Symptome nicht vergessen können?	16	das Gefühl gehabt, dass Ihre Symptome Ihr Leben bestimmen?	17	das Gefühl gehabt, dass Ihre Symptome Ihnen das Leben erschweren?	18	sich depressiv gefühlt?	19	sich weinerlich/den Tränen nahe gefühlt?	20	sich elend gefühlt?	21	Stimmungsschwankungen gehabt?	22	sich schlecht gelaunt oder reizbar gefühlt?	23	sich gewalttätig oder aggressiv gefühlt?	24	anderen nicht sagen können, wie Sie sich fühlen?	25	das Gefühl gehabt, dass andere nicht verstehen, was Sie gerade durchmachen?	26	das Gefühl gehabt, dass andere denken, Sie würden jammern?	27	sich allein gefühlt?	28	sich frustriert gefühlt, weil Sie nicht die Kleidung tragen konnten, die Sie gerne tragen würden?	29	das Gefühl gehabt, dass sich Ihr Auftreten verändert hat?	30	fehlendes Selbstvertrauen gehabt?
Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...																																									
12	sich im Allgemeinen unwohl gefühlt?																																								
13	sich frustriert gefühlt, weil sich Ihre Symptome nicht bessern?																																								
14	sich frustriert gefühlt, weil Sie Ihre Symptome nicht kontrollieren können?																																								
15	Ihre Symptome nicht vergessen können?																																								
16	das Gefühl gehabt, dass Ihre Symptome Ihr Leben bestimmen?																																								
17	das Gefühl gehabt, dass Ihre Symptome Ihnen das Leben erschweren?																																								
18	sich depressiv gefühlt?																																								
19	sich weinerlich/den Tränen nahe gefühlt?																																								
20	sich elend gefühlt?																																								
21	Stimmungsschwankungen gehabt?																																								
22	sich schlecht gelaunt oder reizbar gefühlt?																																								
23	sich gewalttätig oder aggressiv gefühlt?																																								
24	anderen nicht sagen können, wie Sie sich fühlen?																																								
25	das Gefühl gehabt, dass andere nicht verstehen, was Sie gerade durchmachen?																																								
26	das Gefühl gehabt, dass andere denken, Sie würden jammern?																																								
27	sich allein gefühlt?																																								
28	sich frustriert gefühlt, weil Sie nicht die Kleidung tragen konnten, die Sie gerne tragen würden?																																								
29	das Gefühl gehabt, dass sich Ihr Auftreten verändert hat?																																								
30	fehlendes Selbstvertrauen gehabt?																																								

Studie	Operationalisierung												
	<p>anzukreuzen, falls der Umstand des Items nicht zutreffend war. Der modulare Fragebogen umfasste die folgenden Items:</p> <table border="1" data-bbox="432 383 1385 701"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="432 383 1385 427">Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 427 523 472">1</td> <td data-bbox="523 427 1385 472">Schmerzen während oder nach dem Geschlechtsverkehr gehabt?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 472 523 517">2</td> <td data-bbox="523 472 1385 517">Angst vor dem Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen gehabt?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 517 523 562">3</td> <td data-bbox="523 517 1385 562">Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen vermieden?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 562 523 607">4</td> <td data-bbox="523 562 1385 607">sich schuldig gefühlt, weil Sie keinen Geschlechtsverkehr wollten?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 607 523 701">5</td> <td data-bbox="523 607 1385 701">sich frustriert gefühlt, weil Sie den Geschlechtsverkehr nicht genießen konnten?</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der EHP-30 wurde von den Studienteilnehmerinnen zur Visite am Tag 1, zu Monat 3 und Monat 6 im Studienzentrum mithilfe des eDiary ausgefüllt.</p> <p>Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert Die Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert basierte auf den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 bzw. auf den letzten 28 Tagen der randomisierten Behandlungsphase bis zur Studienvsiste im 6. Monat, definiert als die letzten 28 Tage vor und einschließlich des letzten Behandlungsdatums an der Visite zu Monat 3 bzw. Monat 6 oder die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation für die Patientinnen, die die Behandlung vor dem Analysezeitpunkt (Monat 3 bzw. Monat 6) abbrachen.</p> <p>Die Funktionsdomänen wurden auf einer Skala von 0 bis 100 standardisiert, wobei 0 den besten und 100 den schlechtesten Gesundheitszustand angab. Die Skalenwerte für die Funktionsdomänen wurden berechnet aus der Summe der Rohwerte jedes Items in der Skala geteilt durch den maximal möglichen Rohwert aller Items der Skalen (hier 19*4) und mit 100 multipliziert.</p> <p>Die Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinste-Quadrate Mittelwerte mit 95 %- KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>	Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...		1	Schmerzen während oder nach dem Geschlechtsverkehr gehabt?	2	Angst vor dem Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen gehabt?	3	Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen vermieden?	4	sich schuldig gefühlt, weil Sie keinen Geschlechtsverkehr wollten?	5	sich frustriert gefühlt, weil Sie den Geschlechtsverkehr nicht genießen konnten?
Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund ihrer Endometriose...													
1	Schmerzen während oder nach dem Geschlechtsverkehr gehabt?												
2	Angst vor dem Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen gehabt?												
3	Geschlechtsverkehr wegen der Schmerzen vermieden?												
4	sich schuldig gefühlt, weil Sie keinen Geschlechtsverkehr wollten?												
5	sich frustriert gefühlt, weil Sie den Geschlechtsverkehr nicht genießen konnten?												
EDELWEISS 6	<p>Die Funktionsdomänen des EHP-30 wurde von den Studienteilnehmerinnen an den Visiten zu Monat 7, Monat 9 und Monat 12 bewertet (vgl. EDELWEISS 3).</p> <p>Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Behandlungs-arm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p>												

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; eDiary: elektronisches Tagebuch; EHP-30: Endometriose Gesundheitsprofil-30 (<i>Endometriosis Health Profil -30</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; NRS: numerische Bewertungsskala; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> ; vgl.: vergleiche	
Quelle: (2, 3, 5, 6, 17)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EHP-30 Fragebogen* (*Funktionsdomänen*) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen* (*Funktionsdomänen*) wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierte Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen* (*Funktionsdomänen*) wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analyse *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* wurden in den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 in allen Skalen mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, sodass von einer hohen Rücklaufquote ausgegangen werden kann. Zudem ist die Abweichung der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen der Studie EDELWEISS 3 kleiner als 15 Prozentpunkte. Damit entsprechen die Rücklaufquoten in beiden Studien den Kriterien des IQWiG aus dem Methodenpapier Version 7.0 (30).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* wird somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EHP 30 Fragebogen (Funktionsdomänen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
<i>Kontrolle und Hilflosigkeit</i>								
Monat 3	155	60,32 (20,14)	-34,20 (1,81)	149	58,03 (19,45)	-23,48 (1,85)	-10,72 [-15,80; - 5,64] <0,0001	-0,48 [-0,70; -0,25]
Monat 6	147	60,20 (20,34)	-38,37 (1,95)	141	59,07 (19,42)	-22,62 (1,99)	-15,75 [-21,21; - - 10,30] <0,0001	-0,67 [-0,91; -0,43]
<i>Emotionales Wohlbefinden</i>								
Monat 3	154	46,65 (20,47)	-17,06 (1,60)	148	45,35 (19,61)	-15,24 (1,63)	-1,82 [-6,31; 2,66] 0,4244	-
Monat 6	146	46,89 (20,55)	-22,15 (1,80)	140	46,40 (19,46)	-12,65 (1,84)	-9,50 [-14,56; - 4,45] 0,0003	-0,44 [-0,67; -0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162			Kontrollarm FAS ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Soziale Unterstützung								
Monat 3	154	46,39 (25,45)	-21,80 (1,75)	148	44,76 (25,53)	-14,05 (1,79)	-7,75 [-12,66; - 2,85] 0,0020	-0,36 [-0,58; -0,13]
Monat 6	146	46,66 (25,21)	-26,11 (1,87)	140	45,54 (25,20)	-13,97 (1,91)	-12,14 [-17,38; - 6,90] <0,0001	-0,54 [-0,77; -0,30]
Selbstbild								
Monat 3	154	43,07 (25,53)	-17,65 (1,78)	148	41,10 (26,26)	-11,14 (1,81)	-6,52 [-11,49; - 1,54] 0,0104	-0,30 [-0,52; -0,07]
Monat 6	146	42,58 (25,49)	-20,80 (1,90)	140	42,02 (26,22)	-9,67 (1,94)	-11,13 [-16,45; - 5,81] <0,0001	-0,49 [-0,72; -0,25]
Sexuelle Beziehung								
Monat 3	132	60,60 (23,07)	-22,91 (2,20)	129	57,56 (24,74)	-20,91 (2,22)	-2,00 [-8,13; 4,14] 0,5224	-
Monat 6	127	59,40 (24,17)	-27,56 (2,22)	123	57,28 (24,82)	-21,14 (2,26)	-6,42 [-12,63; - 0,21] 0,0427	-0,26 [-0,51; -0,01]
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (2, 17)</p>								

In Tabelle 4-82 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 dargestellt. Die fünf in dieser Tabelle dargestellten Domänen des EHP-30 Fragebogens umfassen die *Kontrolle und Hilflosigkeit*, das *emotionale Wohlbefinden*, die *soziale Unterstützung*, das *Selbstbild* sowie die *sexuelle Beziehung*.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt der Mittelwert der Funktionsdomäne *Kontrolle und Hilfflosigkeit* zu Studienbeginn 60,32 (SD = 20,14) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 58,03 (SD = 19,45) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 3 beträgt -34,20 (SE = 1,81) im Linzagolix-Arm und -23,48 (SE = 1,85) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich der beiden Studienarme ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -10,72 [95 %-KI: -15,80; -5,64]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,48 [95 %-KI: -0,70; -0,25]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* für die Funktionsdomäne *Kontrolle und Hilfflosigkeit* ist somit bereits im Monat 3 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Funktionsdomäne *Kontrolle und Hilfflosigkeit* zu Studienbeginn 60,20 (SD = 20,34) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 59,07 (SD = 19,42) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung zum Auswertungszeitpunkt im Monat 6 beträgt -38,37 (SE = 1,95) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -22,62 (SE = 1,99) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich im Monat 6 weiterhin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -15,75 [95 %-KI: -21,21; -10,30]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,67 [95 %-KI: -0,91; -0,43]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* für die Funktionsdomäne *Kontrolle und Hilfflosigkeit* ist somit im Monat 6 weiterhin als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt der Mittelwert für die Funktionsdomäne *emotionales Wohlbefinden* des EHP-30 Fragebogens zu Studienbeginn 46,65 (SD = 20,47) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 45,35 (SD = 19,61) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die Veränderung des LSM im Monat 3 beträgt -17,06 (SE = 1,60) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -15,24 (SE = 1,63) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich im Monat 3 kein signifikanter Unterschied (LSMD = -1,82 [95 %-KI: -6,31; 2,66]; $p = 0,4244$). Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, liegt der Mittelwert der Funktionsdomäne *emotionales Wohlbefinden* zu Studienbeginn bei 46,89 (SD = 20,55) Skalenpunkten im Linzagolix-Arm und bei 46,40 (SD = 19,46) Skalenpunkten im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt -22,15 (SE = 1,80) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -12,65 (SE = 1,84) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich der Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -9,50 [95 %-KI: -14,56; -4,45]; $p = 0,0003$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,44 [95 %-KI: -0,67; -0,20]). Somit ist der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* in der Funktionsdomäne *emotionales Wohlbefinden* im Monat 6 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, liegt der Mittelwert der Funktionsdomäne *soziale Unterstützung* des EHP-30 Fragebogens zu Studienbeginn bei 46,39 (SD = 25,45) Skalenpunkten im Linzagolix-Arm und bei 44,76 (SD = 25,53) Skalenpunkten im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 3 beträgt -21,80 (SE = 1,75) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -14,05 (SE = 1,79) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -7,75 [95 %-KI: -12,66; -2,85]; $p = 0,0020$). Das Hedges' g beträgt -0,36 [95 %-KI: -0,58; -0,13].

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, liegt der Mittelwert der Funktionsdomäne *soziale Unterstützung* zu Studienbeginn bei 46,66 (SD = 25,21) Skalenpunkten im Linzagolix-Arm und bei 45,54 (SD = 25,20) Skalenpunkten im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt -26,11 (SE = 1,87) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -13,97 (SE = 1,91) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich der Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -12,14 [95 %-KI: -17,38; -6,90]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,54 [95 %-KI: -0,77; -0,30]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* in der Funktionsdomäne *soziale Unterstützung* ist somit im Monat 6 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, liegt der Mittelwert der Funktionsdomäne *Selbstbild* des EHP-30 Fragebogens zu Studienbeginn bei 43,07 (SD = 25,53) Skalenpunkten im Linzagolix-Arm und bei 41,10 (SD = 26,26) Skalenpunkten im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 3 beträgt -17,65 (SE = 1,78) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -11,14 (SE = 1,81) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich bereits im Monat 3 ein signifikanter Vorteil zugunsten von Linzagolix (LSMD = -6,52 [95 %-KI: -11,49; -1,54]; $p = 0,0104$). Das Hedges' g liegt bei -0,30 [95 %-KI: [-0,52; -0,07].

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Funktionsdomäne *Selbstbild* zu Studienbeginn 42,58 (SD = 25,49) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 42,02 (SD = 26,22) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt -20,80 (SE = 1,90) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -9,67 (SE = 1,94) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich der Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -11,13 [95 %-KI: -16,45; -5,81]; $p < 0,0001$). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,49 [95 %-KI: -0,72; -0,25]). Der beobachtete signifikante Vorteil der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* in der Funktionsdomäne *Selbstbild* ist somit im Monat 6 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt der Mittelwert für die Funktionsdomäne *sexuelle Beziehung* des EHP-30 Fragebogens zu Studienbeginn 60,60 (SD = 23,07) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und 57,56 (SD = 24,74) Skalenpunkte im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 3 beträgt -22,91 (SE = 2,20)

Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -20,91 (SE = 2,22) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich des Linzagolix-Arms mit dem Kontrollarm ergibt sich kein signifikanter Unterschied (LSMD = -2,00 [95 %-KI: -8,13; 4,14]; p = 0,5224).

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, liegt der Mittelwert der Funktionsdomäne *sexuelle Beziehung* des EHP-30 Fragebogens bei 59,40 (SD = 24,17) Skalenpunkten im Linzagolix-Arm und 57,28 (SD = 24,82) Skalenpunkten im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung im Monat 6 beträgt -27,56 (SE = 2,22) Skalenpunkte im Linzagolix-Arm und -21,14 (SE = 2,26) Skalenpunkte im Kontrollarm. Beim Vergleich der Studienarme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* für die Funktionsdomäne *sexuelle Beziehungen* (LSMD = -6,42 [95 %-KI: -12,63; -0,21]; p = 0,0427). Das Hedges' g beträgt -0,26 [95 %-KI: -0,51; -0,01].

Tabelle 4-83: Ergebnisse für *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT TEAS ^a = 121			
	N	MW (SD) zu Studienbeginn ^b	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	MW-Veränderung (SD) zum Auswertungszeitpunkt
EDELWEISS 6				
<i>Kontrolle und Hilflosigkeit</i>				
Monat 12	109	61,62 (19,29)	13,45 (18,29)	-48,28 (22,86)
<i>Emotionales Wohlbefinden</i>				
Monat 12	108	47,15 (20,36)	19,24 (21,76)	-27,74 (24,62)
<i>Soziale Unterstützung</i>				
Monat 12	108	45,08 (24,15)	14,20 (20,70)	-30,90 (25,27)
<i>Selbstbild</i>				
Monat 12	108	42,59 (25,56)	17,20 (22,95)	-25,15 (28,66)
<i>Sexuelle Beziehung</i>				
Monat 12	89	58,97 (23,51)	21,51 (28,15)	-36,90 (27,13)
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS.				
b: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3.				
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> .				
Quelle: (3)				

In Tabelle 4-83 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt. Die fünf in dieser Tabelle dargestellten Domänen des EHP-30 Fragebogens umfassen die *Kontrolle und Hilfslosigkeit*, das *emotionale Wohlbefinden*, die *soziale Unterstützung*, das *Selbstbild* sowie die *sexuelle Beziehung*.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der Funktionsdomäne *Kontrolle und Hilfslosigkeit* des EHP-30 Fragebogens zu Studienbeginn 61,62 (SD = 19,29) Skalenpunkte. Im Monat 12 liegt die mittlere Bewertung bei 13,45 (SD = 18,29) Skalenpunkten. Somit ergibt sich für die Funktionsdomäne *Kontrolle und Hilfslosigkeit* im Monat 12 im Vergleich zur Baseline unter Behandlung von Linzagolix eine mittlere Verbesserung um -48,28 (SD = 22,86) Skalenpunkten.

Für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Funktionsdomäne *emotionales Wohlbefinden* zu Studienbeginn 47,15 (SD = 20,36) Skalenpunkte. Im Monat 12 liegt die mittlere Bewertung bei 19,24 (SD = 21,76) Skalenpunkten. Somit ergibt sich für die Funktionsdomäne *emotionales Wohlbefinden* im Monat 12 im Vergleich zur Baseline unter Behandlung von Linzagolix eine mittlere Verbesserung von -27,74 (SD = 24,62) Skalenpunkten.

Für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, liegt der Mittelwert der Funktionsdomäne *soziale Unterstützung* zu Studienbeginn bei 45,08 (SD = 24,15) Skalenpunkten. Im Monat 12 liegt die mittlere Bewertung bei 14,20 (SD = 20,70) Skalenpunkten. Somit ergibt sich für die Funktionsdomäne *soziale Unterstützung* im Monat 12 im Vergleich zur Baseline unter Behandlung von Linzagolix eine mittlere Verbesserung von -30,90 (SD = 25,27) Skalenpunkten.

Für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, liegt der Mittelwert der Funktionsdomäne *Selbstbild* zu Studienbeginn bei 42,59 (SD = 25,56) Skalenpunkten. Im Monat 12 liegt die mittlere Bewertung bei 17,20 (SD = 22,95) Skalenpunkten. Somit ergibt sich für die Funktionsdomäne *Selbstbild* im Monat 12 im Vergleich zur Baseline unter Behandlung von Linzagolix eine mittlere Verbesserung von -25,15 (SD = 28,66) Skalenpunkten.

Für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Funktionsdomäne *sexuelle Beziehung* zu Studienbeginn 58,97 (SD = 23,51) Skalenpunkte. Im Monat 12 liegt die mittlere Bewertung bei 21,51 (SD = 28,15) Skalenpunkten. Somit ergibt sich für die Funktionsdomäne *sexuelle Beziehung* im Monat 12 im Vergleich zur Baseline unter Behandlung von Linzagolix eine Verbesserung von -36,90 (SD = 27,13) Skalenpunkten.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die verschiedenen Funktionsdomänen signifikant und zum Großteil auch in klinisch relevantem Ausmaß verbessert. Die *Veränderung in den Funktionsdomänen des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* hinsichtlich einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Ebene der einzelnen Domänen nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Produktivität - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Produktivität

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Über den HRPQ machten die Studienteilnehmerinnen Angaben über die gesundheitsbezogene Produktivität. Die Fragen des HRPQ wurden in jedem Monat über die gesamte Studiendauer von den Patientinnen beginnend mit dem ersten Tag der Behandlungsphase (Baseline) bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 6 beantwortet. Die Patientinnen haben zudem täglich vom ersten Tag der Behandlungsphase (Baseline) bis zum Ende der Behandlungsphase in Monat 6 in das eDiary eingetragen, ob sie in den letzten 24 Stunden aufgrund der Endometriose-bedingten Schmerzen der Schule oder der Arbeit abwesend waren. Des Weiteren berichteten die Patientinnen täglich, ob sie in den letzten 24 Stunden aufgrund der Endometriose-bedingten Schmerzen tagsüber schlafen oder sich hinlegen mussten.</p> <p>Der HRPQ ist ein validierter, 9 Domänen umfassender Fragebogen, der zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Produktivität eingesetzt wurde. Der HRPQ enthält Fragen zum Beschäftigungsstatus, zur Auswirkung von Gesundheitsproblemen oder deren Behandlung auf die geplante Arbeitszeit (Abwesenheit), zur Auswirkung von Gesundheitsproblemen oder deren Behandlung auf die Arbeitsleistung (Anwesenheit), zur Auswirkung von Gesundheitsproblemen oder deren Behandlung auf die geplante Arbeitszeit für die Hausarbeit, zur Auswirkung von Gesundheitsproblemen oder deren Behandlung auf die Arbeitsleistung für die tatsächlich ausgeführte Hausarbeit, zur Dauer der Entwicklung von Gesundheitsproblemen und zur Auswirkung von Gesundheitsproblemen auf das Leben.</p> <p>Für die nachfolgend aufgezählten Analysen wird jeweils die Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Analysezeitpunkt, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt für den Linzagolix-Arm sowie den Kontrollarm angegeben.</p> <p>Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Analyse zur Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert basiert auf den Ergebnissen des HRPQ.</p> <p>Der tatsächliche Wert und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Anzahl der Stunden, in denen die berufliche Arbeit (Angestelltengruppe) bzw. die Arbeit im Haushalt (Haushaltsgruppe) insgesamt aufgrund von Endometriose-bedingten Schmerzen nicht wie geplant verrichtet werden konnte, wie im eDiary mittels HRPQ erfasst, basieren auf den Angaben der letzten 28 Tage vor der Visite in Monat 3 bzw. Monat 6. Der Ausgangswert wurde durch Mitteilung der Anzahl der Stunden während der 2 Menstruationszyklen zur Baseline berechnet, in denen die geplante Arbeit aufgrund von Endometriose-bedingten Schmerzen nicht verrichtet werden konnte.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p> <p>Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall</p> <p>Die Analyse zur Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall basiert auf den Ergebnissen der täglichen Angaben der Patientinnen über das eDiary. Der tatsächliche Wert und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Anzahl der Tage, an denen die Schule oder die Arbeit aufgrund Endometriose-bedingter Schmerzen versäumt wurden, wie im eDiary erfasst, basieren auf den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 bzw. Monat 6, definiert als die letzten 28 Tage vor und einschließlich des letzten Behandlungsdatums an der Visite zu Monat 3 bzw. Monat 6 oder die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation für Patientinnen, die die</p>

	<p>Behandlung vor dem Analysezeitpunkt (Monat 3 bzw. Monat 6) abbrechen. Der Ausgangswert wurde durch Mittelung der Anzahl der Tage während der 2 Menstruationszyklen zur Baseline berechnet, an denen die Schule oder Arbeit aufgrund Endometriose-bedingter Schmerzen versäumt wurde.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p> <p>Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist</p> <p>Die Analyse zur Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist, basiert auf den Ergebnissen der täglichen Angaben der Patientinnen über das eDiary. Der tatsächliche Wert und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Anzahl der Tage, an denen aufgrund Endometriose-bedingter Schmerzen ein Hinlegen erforderlich war, wie im eDiary erfasst, basieren auf den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 bzw. Monat 6, definiert als die letzten 28 Tage vor und einschließlich des letzten Behandlungsdatums an der Visite zu Monat 3 bzw. Monat 6 oder die 28 Kalendertage unmittelbar vor und einschließlich des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation für Patientinnen, die die Behandlung vor dem Analysezeitpunkt (Monat 3 bzw. Monat 6) abbrechen. Der Ausgangswert wurde durch Mittelung der Anzahl der Tage während der 2 Menstruationszyklen zur Baseline berechnet, an denen aufgrund Endometriose-bedingter Schmerzen ein Hinlegen erforderlich war.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 3 und Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im FAS dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Produktivität (monatliche Beantwortung der Fragen des HRPQ zu den Visiten sowie tägliche Angaben zum Arbeits- und Schulausfall sowie dem Bedarf, sich hinzulegen, im eDiary) erfolgte analog zur Studie EDELWEISS 3</p> <p>Für die nachfolgend aufgezählten Analysen wird jeweils die Anzahl der Patientinnen im TEAS mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum Analysezeitpunkt zu Monat 12, der Mittelwert mit Standardabweichung zur Baseline, der Mittelwert mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 12 und die Mittelwert-Veränderung mit Standardabweichung zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 12 für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT angegeben.</p> <p>Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Analyse zur Veränderung des gesamten geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert basiert auf den Ergebnissen des HRPQ.</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung des Anteils des Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3. Der Ausgangswert in dieser Analyse ist der Wert zur Baseline der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall</p> <p>Die Analyse zur Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall basiert auf den Ergebnissen der täglichen Angaben der Patientinnen über das eDiary. Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist</p> <p>Die Analyse zur Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist, basiert auf den Ergebnissen der täglichen Angaben der Patientinnen über das eDiary. Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p>
	<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; bzw.: beziehungsweise; eDiary: elektronisches Tagebuch; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; HRPQ: <i>Health Related Productivity Questionnaire</i>; mg: Milligramm; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i></p> <p>Quelle: (2, 3, 5, 6)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesundheitsbezogene Produktivität* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* wurde gemäß SAP im FAS bzw. TEAS ausgewertet. Das FAS bzw. TEAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor.

Für die Analysen zum Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* wurden in den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 in nicht allen Bewertungen mehr als 70 % der Studienteilnehmerinnen in der Analyse berücksichtigt, da bestimmte Erhebungen bspw. nur auf Studienteilnehmerinnen in einem beruflichen Beschäftigungsverhältnis anzuwenden waren. Die Ergebnisdarstellung erfolgt daher rein deskriptiv.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Produktivität* wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für *Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162, TEAS ^b = 121				Kontrollarm FAS ^a = 162			
	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^c	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt
EDELWEISS 3								
<i>Angestelltengruppe</i>								
Monat 3	106	15,94 (10,35)	10,48 (12,92)	-5,02 (15,97)	98	19,68 (12,16)	14,62 (11,91)	-4,98 (13,03)
Monat 6	103	15,58 (10,38)	6,55 (7,51)	-9,00 (11,52)	93	20,13 (12,39)	12,97 (13,36)	-6,12 (15,06)
<i>Haushaltsgruppe</i>								
Monat 3	143	9,95 (8,17)	5,84 (8,81)	-4,00 (9,82)	143	11,77 (8,79)	7,53 (7,61)	-4,30 (10,12)
Monat 6	135	10,28 (8,18)	4,16 (6,55)	-6,05 (8,99)	134	11,97 (8,72)	7,67 (7,68)	-4,09 (9,34)
EDELWEISS 6								
<i>Angestelltengruppe</i>								
Monat 12	81	16,93 (10,30)	6,90 (9,11)	-10,07 (12,25)	-	-	-	-
<i>Haushaltsgruppe</i>								
Monat 12	104	10,43 (8,31)	4,56 (7,33)	-6,11 (9,91)	-	-	-	-
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. c: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>. Quelle: (2, 3)</p>								

In Tabelle 4-86 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 sowie für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt die mittlere Dauer des geplanten Arbeitsausfalls zu Studienbeginn in der Angestelltengruppe unter Behandlung mit Linzagolix 15,94 (SD = 10,35) Stunden und im Kontrollarm 19,68 (SD = 12,16) Stunden. Zum Zeitpunkt 3 Monate liegt der Mittelwert der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls für die mit Linzagolix behandelten Patientinnen bei 10,48 (SD = 12,92) Stunden und bei 14,62 (SD = 11,91) Stunden für die Patientinnen im Kontrollarm. Für die Angestelltengruppe unter Behandlung mit Linzagolix ergibt sich zu Monat 3 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls von -5,02 (SD = 15,97) Stunden. Für den Kontrollarm ergibt sich eine mittlere Verringerung von -4,98 (SD = 13,03) Stunden.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 6 vorliegt, beträgt die mittlere Dauer des geplanten Arbeitsausfalls zu Studienbeginn in der Angestelltengruppe unter Behandlung mit Linzagolix 15,58 (SD = 10,38) Stunden und im Kontrollarm 20,13 (SD = 12,39) Stunden. Zum Zeitpunkt 6 Monate liegt der Mittelwert der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls für die mit Linzagolix behandelten Patientinnen bei 6,55 (SD = 7,51) sowie bei 12,97 (SD = 13,36) Stunden für den Kontrollarm. Für die Angestelltengruppe unter Behandlung mit Linzagolix ergibt sich zu Monat 6 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls von -9,00 (SD = 11,52) Stunden. Für den Kontrollarm ergibt sich eine mittlere Verringerung von -6,12 (SD = 15,06) Stunden.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 6 vorliegt, beträgt die mittlere Dauer des geplanten Arbeitsausfalls zu Studienbeginn in der Haushaltsgruppe unter Behandlung mit Linzagolix 9,95 (SD = 8,17) Stunden und im Kontrollarm 11,77 (SD = 8,79) Stunden. Zum Zeitpunkt 3 Monate liegt der Mittelwert der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls für die mit Linzagolix behandelten Patientinnen bei 5,84 (SD = 8,81) bzw. bei 7,53 (SD = 7,61) Stunden für die Kontrollpatientinnen. Für die Haushaltsgruppe unter Behandlung mit Linzagolix ergibt sich zu Monat 3 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls von -4,00 (SD = 9,82) Stunden. Für den Kontrollarm ergibt sich eine mittlere Verringerung von -4,30 (SD = 10,12) Stunden.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 6 vorliegt, beträgt die mittlere Dauer des geplanten Arbeitsausfalls zu Studienbeginn in der Haushaltsgruppe unter Behandlung mit Linzagolix 10,28 (SD = 8,18) Stunden und im Kontrollarm 11,97 (SD = 8,72) Stunden. Zum Zeitpunkt 6 Monate liegt der Mittelwert der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls für die mit Linzagolix behandelten Patientinnen bei 4,16 (SD = 6,55) sowie bei 7,67 (SD = 7,68) Stunden für den Kontrollarm. Für die Haushaltsgruppe unter Behandlung mit Linzagolix ergibt sich zu Monat 6 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls von -6,05 (SD = 8,99) Stunden. Für den Kontrollarm ergibt sich eine mittlere Verringerung von -4,09 (SD = 9,34) Stunden.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt die mittlere Dauer des geplanten Arbeitsausfalls zu Studienbeginn in der Angestelltengruppe 16,93 (SD = 10,30) Stunden. Zum Zeitpunkt 12 Monate liegt der Mittelwert der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls bei 6,90 (SD = 9,11) Stunden. Für die Angestelltengruppe ergibt sich zu Monat 12 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls von -10,07 (SD = 12,25) Stunden.

Stunden, was einer langfristigen Verringerung des Arbeitsausfalls in der Angestelltengruppe unter Behandlung von Linzagolix entspricht.

In der Haushaltsgruppe beträgt die mittlere Dauer des geplanten Arbeitsausfalls zu Studienbeginn 10,43 (SD = 8,31) Stunden. Zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten liegt der Mittelwert der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls bei 4,56 (SD = 7,33) Stunden. Für die Haushaltsgruppe ergibt sich zu Monat 12 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls von -6,11 (SD = 9,91) Stunden, was einer langfristigen Verringerung des Arbeitsausfalls für die Haushaltsgruppe unter Behandlung von Linzagolix entspricht.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix eine im Vergleich zum Kontrollarm größere Verringerung des Arbeitsausfalls ermöglicht. Die *Veränderung des geplanten Arbeitsausfalls im Vergleich zum Ausgangswert* hinsichtlich einer Reduktion der Dauer des geplanten Arbeitsausfalls nimmt über die Behandlungsdauer weiter zu.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für *Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162, TEAS ^b = 121				Kontrollarm FAS ^a = 162			
	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^c	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt
EDELWEISS 3								
Monat 3	156	1,97 (3,21)	0,42 (2,36)	-1,54 (2,85)	159	2,25 (3,79)	0,82 (3,17)	-1,43 (2,79)
Monat 6	158	2,00 (3,22)	0,44 (2,35)	-1,56 (3,31)	158	2,25 (3,78)	1,07 (3,38)	-1,18 (2,61)
EDELWEISS 6								
Monat 12	111	2,06 (3,16)	0,28 (1,96)	-1,78 (3,01)	-	-	-	-
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. c: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i> . Quelle: (2, 3)								

In Tabelle 4-87 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 sowie für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt die mittlere Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall zu Studienbeginn 1,97 (SD = 3,21) Tage im Linzagolix-Arm und 2,25 (SD = 3,79) Tage im Kontrollarm. Im Monat 3 liegt die mittlere Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall für den Linzagolix-Arm bei 0,42 (SD = 2,36) und bei 0,82 (SD = 3,17) Tagen im Kontrollarm. Unter Behandlung mit Linzagolix ergibt sich im Monat 3 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall von -1,54 (SD = 2,85) Tagen. Für den Kontrollarm ergibt sich eine mittlere Verringerung von -1,43 (SD = 2,79) Tagen.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt die mittlere Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall zu Studienbeginn 2,00 (SD = 3,22) Tage im Linzagolix-Arm und 2,25 (SD = 3,78) Tage im Kontrollarm. Im Monat 6 liegt die mittlere Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall für den Linzagolix-Arm bei 0,44 (SD = 2,35) Tagen sowie bei 1,07 (SD = 3,38) Tagen für den Kontrollarm. Unter Behandlung mit Linzagolix ergibt sich im Monat 6 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall von -1,56 (SD = 3,31) Tagen. Für den Kontrollarm ergibt sich eine mittlere Verringerung von -1,18 (SD = 2,61) Tagen.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall zu Studienbeginn 2,06 (SD = 3,16). Im Monat 12 liegt der Mittelwert der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall bei 0,28 (SD = 1,96). Somit ergibt sich im Monat 12 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall von -1,78 (SD = 3,01).

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass es unter einer Behandlung mit Linzagolix im Vergleich zum Kontrollarm zu einer größeren Reduktion der Anzahl an Tagen mit Arbeits- oder Schulausfall kommt. Die Veränderung der *Anzahl der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall* hinsichtlich einer Reduktion der Tage mit Arbeits- oder Schulausfall nimmt über die Behandlungsdauer weiter zu.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für *Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT FAS ^a = 162, TEAS ^b = 121				Kontrollarm FAS ^a = 162			
	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^c	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt
EDELWEISS 3								
Monat 3	156	13,84 (7,70)	5,92 (8,52)	-7,92 (7,70)	159	12,01 (7,07)	6,92 (7,66)	-5,09 (6,13)
Monat 6	158	13,78 (7,71)	4,42 (7,98)	-9,36 (8,51)	158	11,92 (7,04)	5,99 (7,46)	-5,93 (6,57)
EDELWEISS 6								
Monat 12	111	14,34 (7,72)	2,41 (6,49)	-11,94 (8,23)	-	-	-	-
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem FAS. b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem TEAS. c: Studienbeginn bezieht sich auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; TEAS: <i>Treatment Extension Analysis Set</i>. Quelle: (2, 3)</p>								

In Tabelle 4-88 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist* für die Studie EDELWEISS 3 für das FAS zu Monat 3 und Monat 6 sowie für die Studie EDELWEISS 6 für das TEAS zu Monat 12 deskriptiv dargestellt.

Für Patientinnen der Studie EDELWEISS 3, für die ein Wert zu Monat 3 vorliegt, beträgt die mittlere Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist, zu Studienbeginn 13,84 (SD = 7,70) Tage im Linzagolix-Arm und 12,01 (SD = 7,07) Tage im Kontrollarm. Im Monat 3 liegt die mittlere Anzahl der Tage im Linzagolix-Arm bei 5,92 (SD = 8,52) Tagen sowie bei 6,92 (SD = 7,66) Tagen im Kontrollarm. Unter Behandlung mit Linzagolix ergibt sich im Monat 3 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der Anzahl der Tage von -7,92 (SD = 7,70). Für den Kontrollarm ergibt sich eine mittlere Verringerung von -5,09 (SD = 6,13) Tagen.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt der Mittelwert der Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist, zu Studienbeginn 13,78 (SD = 7,71) Tage im Linzagolix-Arm und 11,92 (SD = 7,04) Tage im Kontrollarm. Im Monat 6 liegt die mittlere Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist, im Linzagolix-Arm bei 4,42 (SD = 7,98) und bei 5,99 (SD = 7,46) Tagen im Kontrollarm. Unter Behandlung mit Linzagolix ergibt sich im Monat 6 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung der

Anzahl der Tage von -9,36 (SD = 8,51). Für den Kontrollarm ergibt sich eine mittlere Verringerung von -5,93 (SD = 6,57) Tagen.

In der Studie EDELWEISS 6 beträgt für Patientinnen, für die zu Monat 12 ein Wert vorliegt, der Mittelwert der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist, zu Studienbeginn 14,34 (SD = 7,72). Im Monat 12 liegt der Mittelwert bei 2,41 (SD = 6,49) Tagen. Somit ergibt sich zu Monat 12 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verringerung von -11,94 (SD = 8,23) Tagen.

Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix im Vergleich zum Kontrollarm zu einer größeren Reduktion der *Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist*, führt. Die Veränderung der *Anzahl der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist*, hinsichtlich der Reduktion der Tage, an denen ein Hinlegen erforderlich ist, nimmt über die Behandlungsdauer zu.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegt lediglich eine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor. Eine Meta-Analyse wurde entsprechend nicht durchgeführt (vgl. Begründung in Abschnitt 4.2.5.3).

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Beide Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In beiden Studien lag der Anteil kaukasischer Patientinnen zudem bei > 98 %. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

4.3.1.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>UE sind definiert als jedes nachteilige medizinische Vorkommnis bei einer Studienteilnehmerin, der die Studienmedikation verabreicht wurde, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Es kann sich daher um jedes ungünstige Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit handeln, die zeitlich mit der Verwendung der Studienmedikation in Verbindung steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht oder nicht. Die Erhebung erfolgte durchgängig im gesamten Studienverlauf bis Monat 6. Analysen von UE wurden in diesem Nutzendossier durchgeführt, die unter Behandlung auftraten (TEAE). Als unter Behandlung auftretend gilt jedes UE, das bei oder nach der Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation auftrat, oder jedes Ereignis, das zu Studienbeginn vorhanden war, sich aber in seiner Intensität verschlechterte oder vom medizinischen Fachpersonal bis zum Ende der Studie als arzneimittelbedingt angesehen wurde.</p> <p>Der Schweregrad von UE wurde vom medizinischen Fachpersonal gemäß den folgenden Definitionen beurteilt:</p> <p>Mild: Die Patientin ist sich des Ereignisses oder Symptoms bewusst, aber das Ereignis oder Symptom ist leicht zu tolerieren (z. B. keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten ist erforderlich).</p> <p>Moderat: Die Patientin hat so starke Beschwerden, dass ihr gewohntes Aktivitätslevel beeinträchtigt oder reduziert wird.</p> <p>Schwer: Erhebliche Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit: Die Patientin ist nicht in der Lage, ihre üblichen Aktivitäten auszuüben und/oder das Leben der Patientin ist durch das Ereignis gefährdet.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis oder jede unerwünschte Wirkung, das oder die bei jeglicher Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt, • lebensbedrohlich ist, • eine stationäre Behandlung der Patientin oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht, • zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt, • eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt oder • ein wichtiges medizinisches Ereignis ist, d. h. medizinisch bedeutsam ist. <p>In diesem Dossier werden die Gesamtraten der UE vergleichend dargestellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen

Studie	Operationalisierung
	<p>Für folgende UE erfolgt zudem eine deskriptive Darstellung auf Ebene der SOC und der PT gemäß MedDRA Version 23.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führen <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>, AESI) waren nicht präspezifiziert.</p> <p>Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte durch ein logistisches Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen.</p> <p>Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im SAF dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 12 für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT im ESAF dargestellt.</p>
EDELWEISS 2	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 6 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im SAF dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; AEIS: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>); bzw.: beziehungsweise; d.h.: das heißt; ESAF: <i>Extension Safety Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mg: Milligramm; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes UE; TEAE: <i>Treatment Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; z.B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (2-7, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 2	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF bzw. ESAF ausgewertet. Das SAF bzw. ESAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Für die beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor. Für die Studie EDELWEISS 2 liegen ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, allerdings kam es in der Studie aufgrund der COVID 19 Pandemie zu einer beeinträchtigten und verzögerten Rekrutierung und einer vorzeitigen Beendigung der Studie.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* wird für die beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* für die Studie EDELWEISS 2 wird als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtraten der UE

Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162 ESAF ^c = 122 E2 SAF ^b = 29	Kontrollarm SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 27	Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm			
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)
Jegliche UE						
EDELWEISS 3						
Monat 6	92/162 (56,8)	76/162 (46,9)	1,21 [0,98; 1,50]	1,49 [0,96; 2,30]	0,10 [-0,01; 0,21]	0,0757
EDELWEISS 6						
Monat 12	83/122 (68,0)	-	-	-	-	-
EDELWEISS 2						
Monat 6	15/29 (51,7)	14/27 (51,9)	-	-	-	-
Schwere UE						
EDELWEISS 3						
Monat 6	3/162 (1,8)	2/162 (1,2)	1,50 [0,25; 8,86]	1,51 [0,25; 9,16]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6527
EDELWEISS 6						
Monat 12	2/122 (1,6)	-	-	-	-	-
EDELWEISS 2						
Monat 6	0/29 (0,0)	2/27 (7,4)	-	-	-	-
Schwerwiegende UE						
EDELWEISS 3						
Monat 6	2/162 (1,2)	0/162 (0,0)	5,00 [0,24; 103,34]	5,06 [0,24; 106,27]	0,01 [-0,00; 0,03]	0,1567
EDELWEISS 6						
Monat 12	0/122 (0,0)	-	-	-	-	-
EDELWEISS 2						
Monat 6	0/29 (0,0)	0/27 (0,0)	-	-	-	-

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162 ESAF ^c = 122 E2 SAF ^b = 29	Kontrollarm SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 27	Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm			
	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)
UE, die zum Therapieabbruch führen						
EDELWEISS 3						
Monat 6	5/162 (3,1)	4/162 (2,5)	1,25 [0,34; 4,57]	1,26 [0,33; 4,77]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,7357
EDELWEISS 6						
Monat 12	2/122 (1,6)	-	-	-	-	-
EDELWEISS 2						
Monat 6	2/29 (6,9)	2/27 (7,4)	-	-	-	-
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem SAF. b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 2 beruhen auf dem E2 SAF. c: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem ESAF. Ein RR < 1, eine OR < 1 und eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Linzagolix an. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ESAF: <i>Extension Safety Analysis Set</i>; E2: EDELWEISS 2; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen im Analyseset; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus. Quelle: (2-4, 17)</p>						

In Tabelle 4-91 werden die Ergebnisse des Sicherheitsendpunkts *UE – Gesamtraten* für die Studie EDELWEISS 3 für das SAF zu Monat 6 dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse für die Studie EDELWEISS 6 für das ESAF zu Monat 12 und für die Studie EDELWEISS 2 für das E2 SAF zu Monat 6 ergänzend deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 3 trat bei 92/162 (56,8%) der Patientinnen bis Monat 6 im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *jegliche UE* auf. In der Kontrollgruppe waren 76/162 (46,9%) der Patientinnen betroffen. Das RR für jegliche UE beträgt 1,21 [95 %-KI: 0,98; 1,50], die OR liegt bei 1,49 [95 %-KI: 0,96; 2,30] und die RD beträgt 0,10 [95 %-KI: -0,01; 0,21]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($p = 0,0757$) und somit kein erhöhtes Risiko für *jegliche UE* unter einer Behandlung mit Linzagolix.

In der Studie EDELWEISS 6 trat bei 83/122 (68,0%) der Patientinnen bis Monat 12 im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *jegliche UE* auf.

In der Studie EDELWEISS 2 trat bei 15/29 (51,7%) der Patientinnen bis Monat 6 im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *jegliche UE* auf. In der Kontrollgruppe waren mit 14/27 (51,9%) der Patientinnen ein nahezu gleicher Anteil an Studienteilnehmerinnen betroffen.

In der Studie EDELWEISS 3 trat bei 3/162 (1,8%) der Patientinnen bis Monat 6 im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *schwere UE* auf. In der Kontrollgruppe waren mit 2/162 (1,2%) Patientinnen eine vergleichbare Anzahl an Patientinnen betroffen. Das RR für *schwere UE* beträgt 1,50 [95 %-KI: 0,25; 8,86], die OR liegt bei 1,51 [95 %-KI: 0,25; 9,16] und die RD beträgt 0,01 [95 %-KI: -0,02; 0,03]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($p = 0,6527$) und somit kein erhöhtes Risiko für *schwere UE* unter der Behandlung mit Linzagolix.

In der Studie EDELWEISS 6 trat bei 2/122 (1,6%) der Patientinnen bis Monat 12 im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *schwere UE* auf.

In der Studie EDELWEISS 2 trat bis Monat 6 bei keiner der 29 Patientinnen (0,0%) im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *schwere UE* auf. In der Kontrollgruppe waren 2/27 (7,4%) der Patientinnen betroffen.

In der Studie EDELWEISS 3 trat bei 2/162 (1,2%) der Patientinnen bis Monat 6 im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *schwerwiegende UE* auf. In der Kontrollgruppe war keine der 162 Patientinnen (0,0%) betroffen. Das RR für schwerwiegende UE beträgt 5,00 [95 %-KI: 0,24; 103,34], die OR liegt bei 5,06 [95 %-KI: 0,24; 106,27] und die RD ist 0,01 [95 %-KI: -0,00; 0,03]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($p = 0,1567$) und somit kein erhöhtes Risiko für *schwerwiegende UE* unter der Behandlung mit Linzagolix.

In der Studie EDELWEISS 6 trat bei keiner der 122 Patientinnen (0,0%) im Linzagolix-Arm bis Monat 12 ein UE der Kategorie *schwerwiegende UE* auf.

In der Studie EDELWEISS 2 trat bei keiner Patientin im Linzagolix-Arm oder im Kontrollarm bis Monat 6 ein UE der Kategorie *schwerwiegende UE* auf.

In der Studie EDELWEISS 3 trat bei 5/162 (3,1%) der Patientinnen bis Monat 6 im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *UE, die zum Therapieabbruch führen*, auf. In der Kontrollgruppe waren 4/162 (2,5%) der Patientinnen betroffen. Das RR für UE, die zum Therapieabbruch führen, beträgt 1,25 [95 %-KI: 0,34; 4,57], die OR liegt bei 1,26 [95 %-KI: 0,33; 4,77] und die RD ist 0,01 [95 %-KI: -0,03; 0,04]. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($p = 0,7357$) und somit kein erhöhtes Risiko für *UE, die zum Therapieabbruch führen*, unter der Behandlung mit Linzagolix.

In der Studie EDELWEISS 6 trat bei 2/122 (1,6%) der Patientinnen bis Monat 12 im Linzagolix-Arm ein UE der Kategorie *UE, die zum Therapieabbruch führen*, auf.

In der Studie EDELWEISS 2 trat bei 2/29 (6,9%) der Patientinnen im Linzagolix-Arm bis Monat 6 ein UE der Kategorie *UE, die zum Therapieabbruch führen* auf. In der Kontrollgruppe waren 2/27 (7,4%) der Patientinnen betroffen.

Jegliche UE nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-92: Ergebnisse für *Jegliche UE nach MedDRA SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 29 ESAF ^c = 122	Kontrollarm SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 27
	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Patientinnen mit Ereignis n (%)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE		
EDELWEISS 3		
Monat 6	28 (17,3)	17 (10,5)
EDELWEISS 6		
Monat 12	21 (17,2)	-
EDELWEISS 2		
Monat 6	5 (17,2)	4 (14,8)
PT: Übelkeit – Jegliche UE		
EDELWEISS 2		
Monat 6	3 (10,3)	3 (11,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliche UE		
EDELWEISS 3		
Monat 6	28 (17,3)	17 (10,5)
EDELWEISS 6		
Monat 12	37 (30,3)	-
EDELWEISS 2		
Monat 6	10 (34,5)	4 (14,8)
PT: COVID-19 – Jegliche UE		
EDELWEISS 2		
Monat 6	1 (3,4)	3 (11,1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE		
EDELWEISS 3		
Monat 6	25 (15,4)	17 (10,5)
EDELWEISS 6		
Monat 12	21 (17,2)	-
EDELWEISS 2		
Monat 6	4 (13,8)	4 (14,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 29 ESAF ^c = 122	Kontrollarm SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 27
	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Patientinnen mit Ereignis n (%)
PT: Kopfschmerzen – Jegliche UE		
EDELWEISS 3		
Monat 6	17 (10,5)	13 (8,0)
EDELWEISS 6		
Monat 12	15 (12,3)	-
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Jegliche UE		
EDELWEISS 3		
Monat 6	19 (11,7)	16 (9,9)
EDELWEISS 6		
Monat 12	17 (13,9)	-
EDELWEISS 2		
Monat 6	3 (10,3)	1 (3,7)
SOC: Untersuchungen – Jegliche UE		
EDELWEISS 6		
Monat 12	14 (11,5)	-
SOC: Psychiatrische Erkrankungen – Jegliche UE		
EDELWEISS 6		
Monat 12	18 (14,8)	-
EDELWEISS 2		
Monat 6	4 (13,8)	4 (14,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE		
EDELWEISS 6		
Monat 12	12 (9,8)	-
EDELWEISS 2		
Monat 6	1 (3,4)	3 (11,1)
SOC: Gefäßerkrankungen – Jegliche UE		
EDELWEISS 6		
Monat 12	16 (13,1)	-
PT: Hitzewallungen – Jegliche UE		
EDELWEISS 6		
Monat 12	12 (9,8)	-

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 29 ESAF ^c = 122	Kontrollarm SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 27
	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Patientinnen mit Ereignis n (%)
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem SAF. b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 2 beruhen auf dem E2 SAF. c: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem ESAF. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; COVID-19: <i>Coronavirus-Disease-2019</i>; ESAF: <i>Extension Safety Analysis Set</i>; E2: EDELWEISS 2; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (2-4)</p>		

In Tabelle 4-92 sind die Ergebnisse des Endpunkts *Jegliche UE nach MedDRA SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm* für die Studie EDELWEISS 3 für das SAF zu Monat 6, für die Studie EDELWEISS 6 für das ESAF zum Monat 12 und für die Studie EDELWEISS 2 für das E2 SAF zum Monat 6 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 3 wurden bis Monat 6 bei 28 Patientinnen (17,3 %) im Linzagolix-Arm Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* beobachtet, während im Kontrollarm 17 Patientinnen (10,5 %) betroffen waren. In der Studie EDELWEISS 6 wurden bis Monat 12 bei 21 Patientinnen (17,2 %) im Linzagolix-Arm Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* beobachtet. In der Studie EDELWEISS 2 traten bis Monat 6 bei 5 mit Linzagolix behandelten Patientinnen (17,2 %) Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* auf, während im Kontrollarm 4 Patientinnen (14,8 %) betroffen waren. Innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* wurden in der Studie EDELWEISS 2 bis Monat 6 bei 3 Patientinnen im Behandlungsarm (10,3 %) Ereignisse des PT *Übelkeit* beobachtet, während im Kontrollarm 3 Patientinnen (11,1 %) betroffen waren.

In der Studie EDELWEISS 3 wurden bis Monat 6 bei 28 Patientinnen (17,3 %) im Behandlungsarm mit Linzagolix Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* beobachtet, während im Kontrollarm 17 Patientinnen (10,5 %) betroffen waren. In der Studie EDELWEISS 6 wurden bis Monat 12 bei 37 Patientinnen (30,3 %) im Linzagolix-Arm Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* beobachtet. In der Studie EDELWEISS 2 traten bis Monat 6 bei 10 mit Linzagolix behandelten Patientinnen (34,5 %) Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* auf, während im Kontrollarm 4 Patientinnen (14,8 %) betroffen waren.

Innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* wurde in der Studie EDELWEISS 2 bis Monat 6 bei einer Patientin (3,4 %) ein Ereignis des PT *COVID-19* Erkrankung beobachtet, während im Kontrollarm 3 Patientinnen (11,1 %) betroffen waren.

In der Studie EDELWEISS 3 wurden bis Monat 6 bei 25 Patientinnen (15,4 %) im Behandlungsarm mit Linzagolix Ereignisse des SOC *Erkrankungen des Nervensystems* beobachtet, während im Kontrollarm 17 Patientinnen (10,5 %) betroffen waren. In der Studie EDELWEISS 6 wurden bis Monat 12 bei 21 Patientinnen (17,2 %) im Linzagolix-Arm Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* beobachtet. In der Studie EDELWEISS 2 traten bis Monat 6 bei 4 mit Linzagolix behandelten Patientinnen (13,8 %) Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* auf, während im Kontrollarm 4 Patientinnen (14,8 %) betroffen waren.

Innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* wurden in der Studie EDELWEISS 3 bis Monat 6 bei 17 Patientinnen (10,5 %) Ereignisse des PT *Kopfschmerzen* beobachtet, während im Kontrollarm 13 Patientinnen (8,0 %) betroffen waren. In der Studie EDELWEISS 6 traten bis Monat 12 bei 15 Patientinnen im Behandlungsarm (12,3%) Ereignisse des PT *Kopfschmerzen* auf.

In der Studie EDELWEISS 3 wurden bis Monat 6 bei 19 Patientinnen (11,7 %) im Behandlungsarm mit Linzagolix Ereignisse der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* beobachtet, während im Kontrollarm 16 Patientinnen (9,9 %) betroffen waren. In der Studie EDELWEISS 6 wurden bis Monat 12 bei 17 Patientinnen (13,9 %) im Linzagolix-Arm Ereignisse der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* beobachtet. In der Studie EDELWEISS 2 traten bis Monat 6 bei 3 mit Linzagolix behandelten Patientinnen (10,3 %) Ereignisse der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* auf, während im Kontrollarm eine Patientin (3,7 %) betroffen war.

In der Studie EDELWEISS 6 traten bis Monat 12 bei 14 Patientinnen (11,5 %) im Behandlungsarm mit Linzagolix jegliche UE der SOC *Untersuchungen* auf.

In der Studie EDELWEISS 6 wurden bis Monat 12 bei 18 Patientinnen (14,8 %) im Linzagolix-Arm Ereignisse der SOC *psychiatrische Erkrankungen* beobachtet. In der Studie EDELWEISS 2 traten bis Monat 6 bei 4 mit Linzagolix behandelten Patientinnen (13,8 %) Ereignisse der SOC *psychiatrische Erkrankungen* auf, während im Kontrollarm 4 Patientinnen (14,8 %) betroffen waren.

In der Studie EDELWEISS 6 wurden bis Monat 12 bei 12 Patientinnen (9,8 %) im Linzagolix-Arm Ereignisse der SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* beobachtet. In der Studie EDELWEISS 2 trat bis Monat 6 bei einer mit Linzagolix behandelten Patientin (3,4 %) ein Ereignis der SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* auf, während im Kontrollarm 3 Patientinnen (11,1 %) betroffen waren.

In der Studie EDELWEISS 6 traten bis zum Monat 12 bei 16 Patientinnen im Linzagolix-Arm (13,1 %) Ereignisse der SOC *Gefäßerkrankungen* auf.

Innerhalb der SOC *Gefäßerkrankungen* traten in der Studie EDELWEISS 6 bis Monat 12 bei 12 Patientinnen (9,8 %) Ereignisse des PT *Hitzewallungen* auf.

Schwere und schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT

Für die Studie EDELWEISS 3 und die Studie EDELWEISS 6 trat bei den *schweren UE* und *schwerwiegenden UE* kein PT oder SOC in Häufigkeiten von $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe auf. In der Studie EDELWEISS 2 traten keine *schwerwiegenden UE* auf, jedoch wurden für 2 Patientinnen (7,4 %) im Kontrollarm *schwere UE* dokumentiert. Bei einer Patientin wurde ein schweres Ereignis des PT *Abszess an Gliedmaßen* und bei einer Patientin ein schweres Ereignis der PT *starke Menstruationsblutung* und *Dysmenorrhoe* festgestellt. Unter Behandlung mit Linzagolix traten in der Studie EDELWEISS 2 keine *schweren UE* auf.

UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 29 ESAF ^c = 122	Kontrollarm SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 27
	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Patientinnen mit Ereignis n (%)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 3		
Monat 6	2 (1,2)	1 (0,6)
PT: Übelkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 3		
Monat 6	2 (1,2)	1 (0,6)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	2 (1,2)
EDELWEISS 6		
Monat 12	1 (0,8)	-
PT: Depression – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 3		
Monat 6	0 (0,0)	1 (0,6)
PT: Depressive Verstimmung – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 3		
Monat 6	0 (0,0)	1 (0,6)
PT: Stimmungsschwankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 29 ESAF ^c = 122	Kontrollarm SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 27
	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Patientinnen mit Ereignis n (%)
EDELWEISS 6		
Monat 12	1 (0,8)	-
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)
EDELWEISS 6		
Monat 12	1 (0,8)	-
<i>PT: Akne – UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)
EDELWEISS 6		
Monat 12	1 (0,8)	-
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems – UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)
<i>PT: Somnolenz – UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)
<i>SOC: Gefäßerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)
<i>PT: Hypertonie – UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)
EDELWEISS 2		
Monat 6	0 (0,0)	1 (3,7)
<i>PT: Vulvovaginale Candidose – UE, die zum Therapieabbruch führen</i>		
EDELWEISS 3		
Monat 6	1 (0,6)	0 (0,0)

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 29 ESAF ^c = 122	Kontrollarm SAF ^a = 162 E2 SAF ^b = 27
	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Patientinnen mit Ereignis n (%)
PT: COVID-19 – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 2		
Monat 6	0 (0,0)	1 (3,7)
SOC: Untersuchungen – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 3		
Monat 6	0 (0,0)	1 (0,6)
PT: Knochendichte erniedrigt – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 3		
Monat 6	0 (0,0)	1 (0,6)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 2		
Monat 6	2 (6,9)	0 (0,0)
PT: Vaginale Blutung – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 2		
Monat 6	2 (6,9)	0 (0,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 2		
Monat 6	0 (0,0)	1 (3,7)
PT: Brustkorbbeschwerden – UE, die zum Therapieabbruch führen		
EDELWEISS 2		
Monat 6	0 (0,0)	1 (3,7)

a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem SAF.
b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 2 beruhen auf dem E2 SAF.
c: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem ESAF.
Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ESAF: *Extension Safety Analysis Set*; E2: EDELWEISS 2; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PT: *Preferred Term*; SAF: *Safety Analysis Set*; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.
Quelle: (2-4)

In Tabelle 4-93 sind die Ergebnisse des Sicherheitsendpunkts *UE, die zum Therapieabbruch führen nach MedDRA SOC und PT* für die Studie EDELWEISS 3 zu Monat 6, für die Studie EDELWEISS 6 zu Monat 12 und die Studie EDELWEISS 2 zu Monat 6 deskriptiv dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse der beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 wurde insbesondere aufgrund der limitierten Aussagekraft der Ergebnisse der Studie EDELWEISS 2 nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.3 gegeben.

Die Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Die beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 wurden in den USA und Europa durchgeführt, die Studie EDELWEISS 2 in den USA und Kanada, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In allen Studien war der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen zudem kaukasischer Abstammung. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.2 Reduktion der Knochenmineraldichte - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Reduktion der Knochenmineraldichte

Studie	Operationalisierung
EDELWEISS 3	<p>Die Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses, der gesamten Hüfte und der Lendenwirbelsäule wurde zur Baseline und in der Visite zu Monat 6 mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>dual energy X-ray absorptiometry</i>, DXA) untersucht.</p> <p>Für eine Patientin musste für alle Scans dasselbe DXA-Gerät verwendet werden. Alle DXA-Scans wurden von einem zentralen, verblindeten Bildgebungslabor ausgewertet. Außerdem wurde die Qualität der DXA-Scans für jedes Studienzentrum zentral überwacht, einschließlich eines Phantomschans und einer monatlichen Überprüfung der täglichen QC-Daten. Falls ein Scan nicht den Qualitätsstandards entsprach, wurde das Studienzentrum aufgefordert, den Scan zu wiederholen. Ein wiederholter Scan war dann erforderlich, wenn ein BMD-Verlust von 5 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert aufwies.</p> <p>Patientinnen, die an einer Lokalisation (Oberschenkelhals, Hüfte oder Wirbelsäule) einen BMD-Verlust von mehr als 8 % oder einen z-Score ≤ -2.5 aufwiesen, wurden aus der Studienbehandlung ausgeschlossen und in die Follow-up-Phase aufgenommen (keine Berechtigung zur Teilnahme an Extensionsstudie).</p> <p>Der z-Score ergibt sich aus der gemessenen Knochenmineraldichte der Patientin und der Standardabweichung und dem Mittelwert der Knochenmineraldichte einer Vergleichsgruppe. Für die Vergleichsgruppen werden Normalwerte Alters- und Geschlechtsangepasster Individuen herangezogen. Ein negativer z-Score bedeutet eine verschlechterte Knochenmineraldichte gegenüber der adjustierten Vergleichsgruppe bzw. Normalbevölkerung. Ein z-Score von -2 bedeutet beispielsweise, dass der Wert der Knochenmineraldichte zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts liegt. Z-Scores sind definiert als:</p> $z\text{-Score} = [\text{subject value} - \text{control group mean}] / \text{control group SD}$ <p>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung der Knochenmineraldichte wird als Vergleich der Baseline (Tag 1) zu Monat 6 dargestellt. Die Veränderung der Knochenmineraldichte wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Differenz der Kleinste-Quadrate Mittelwerte mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 6 für das SAF dargestellt.</p> <p>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Veränderung der z-Scores der Knochenmineraldichte wird als Vergleich der Baseline (Tag 1) zu Monat 6 dargestellt.</p> <p>Die Veränderung der z-Scores wurde mittels LSMD mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer MMRM-Analyse mit Ethnie (schwarz/ afroamerikanisch vs. Andere), Behandlung und Ausgangswert als erklärende Variablen, berechnet.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse werden für den Analysezeitpunkt Monat 6 für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im SAF dargestellt.</p>
EDELWEISS 6	<p>Die Knochenmineraldichte wurde mittels DXA-Scan in den Visiten zu Monat 9 (nur bei Studienteilnehmerinnen mit einem z-Score der Knochenmineraldichte zwischen -2,5 und -1,5 zu Monat 6) und Monat 12 analog zur Studie EDELWEISS 3 ermittelt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 12 für das ESAF dargestellt.</p> <p>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 12 für den Behandlungsarm Linzagolix 200 mg + ABT im ESAF dargestellt.</p>
EDELWEISS 2	<p>Die Knochenmineraldichte wurde mittels DXA-Scan zur Baseline und in der Visite zu Monat 6 analog zur Studie EDELWEISS 3 ermittelt.</p> <p>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 12 für das SAF dargestellt.</p> <p>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts <i>Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert</i> entsprach der Operationalisierung der Studie EDELWEISS 3.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse werden deskriptiv für den Analysezeitpunkt Monat 12 für die Behandlungsarme Linzagolix 200 mg + ABT und für den Placebo-Arm im SAF dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; BMD: Knochenmineraldichte; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; ESAF: <i>Extension Safety Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSMD. Kleinste Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MMRM: <i>Mixed-effect Model Repeated Measurements</i>; QC: Qualitätskontrolle; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p> <p>Quelle: (2-7, 17)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Reduktion der Knochenmineraldichte* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDELWEISS 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EDELWEISS 2	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studien. Sie entsprechen somit der Evidenzstufe Ib. Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF bzw. ESAF ausgewertet. Das SAF bzw. ESAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F liegt für keine der beiden Studien eine Abweichung des ITT-Prinzips vor (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % in beiden Studien). Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und ausgewertet. Für die beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hinweisen, vor. Für die Studie EDELWEISS 2 liegen ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, allerdings kam es in der Studie aufgrund der COVID 19 Pandemie zu einer beeinträchtigten und verzögerten Rekrutierung und einer vorzeitigen Beendigung der Studie.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird für die beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* für die Studie EDELWEISS 2 wird als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Knochenmineraldichte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum AusgangswertTabelle 4-96: Ergebnisse für *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 3

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162			Kontrollarm SAF ^a = 162			Linzagolix 200 mg + ABT vs. Kontrollarm	
	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LSM Veränderung zum Auswertungs- zeitpunkt [SE]	LSMD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
EDELWEISS 3								
<i>Lendenwirbelsäule</i>								
Monat 6	132	1,18 (0,13)	-0,82 (0,18)	123	1,21 (0,14)	0,81 (0,19)	-1,63 [-2,15; -1,12] <0,0001	-0,78 [-1,03; -0,52]
<i>Oberschenkelhals</i>								
Monat 6	132	0,98 (0,14)	-0,68 (0,24)	121	1,00 (0,14)	-0,31 (0,25)	-0,37 [-1,05; 0,31] 0,2840	-
<i>Hüfte</i>								
Monat 6	132	1,01 (0,12)	-0,39 (0,17)	121	1,03 (0,12)	0,31 (0,17)	-0,70 [-1,17; -0,23] 0,0036	-0,37 [-0,62; -0,12]
a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem SAF. Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrate Mittelwert (<i>Least-Squares Mean</i>); LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus. Quelle: (2, 17)								

Die Tabelle 4-96 zeigt die Ergebnisse der *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* aus der Studie EDELWEISS 3 für das SAF zu Monat 6.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt die mittlere Knochenmineraldichte *der Lendenwirbelsäule* zu Studienbeginn 1,18 (SD = 0,13) g/cm² im Linzagolix-Arm und 1,21 (SD = 0,14) g/cm² im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung zum Auswertungszeitpunkt in Monat 6 beträgt -0,82 (SE = 0,18) g/cm² im Linzagolix-Arm und 0,81 (SE = 0,19) g/cm² im Kontrollarm. Beim Vergleich der beiden Arme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Linzagolix (-1,63 [95 %-KI: -2,15; -1,12]; p < 0,0001). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,78 [95 %-KI: -1,03; -0,52]). Der beobachtete signifikante Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule im Vergleich zum Ausgangswert* ist im Monat 6 als klinisch relevant zu beurteilen.

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, liegt die mittlere Knochenmineraldichte *des Oberschenkelhalses* zu Studienbeginn bei 0,98 (SD = 0,14) g/cm² im Linzagolix-Arm und bei 1,00 (SD = 0,14) g/cm² im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung zum Auswertungszeitpunkt nach 6 Monaten beträgt -0,68 (SD = 0,24) g/cm² im Linzagolix-Arm und -0,31 (SD = 0,25) g/cm² im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt im Monat 6 ergibt sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LSMD = -0,37 [95 %-KI: -1,05; 0,31]; p = 0,2840).

Für Patientinnen, für die zu Monat 6 ein Wert vorliegt, beträgt die mittlere Knochenmineraldichte *der Hüfte* zu Studienbeginn 1,01 (SD = 0,12) g/cm² im Linzagolix-Arm und 1,03 (SD = 0,12) g/cm² im Kontrollarm. Die LSM-Veränderung zum Auswertungszeitpunkt nach 6 Monaten beträgt -0,39 (SD = 0,17) im Linzagolix-Arm und 0,31 (SD = 0,17) im Kontrollarm. Beim Vergleich der beiden Arme im Monat 6 ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Linzagolix (LSMD = -0,70 [95 %-KI: -1,17; -0,23]; p = 0,0036). Das 95 %-KI des Hedges' g liegt umfasst die Irrelevanzschwelle von -0,2 (-0,37 [95 %-KI: -0,62; -0,12]). Der beobachtete signifikante Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt *Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule im Vergleich zum Ausgangswert* ist im Monat 6 somit nicht als klinisch relevant zu beurteilen.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT ESAF ^a = 122 E2 SAF ^b = 29				Kontrollarm E2 SAF ^b = 27			
	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^c	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^c	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt
EDELWEISS 6								
<i>Lendenwirbelsäule</i>								
Monat 12	86	1,178 (0,132)	1,165 (0,134)	-0,013 (0,039)	-	-	-	-
<i>Oberschenkelhals</i>								
Monat 12	85	0,982 (0,138)	0,975 (0,140)	-0,007 (0,031)	-	-	-	-
<i>Hüfte</i>								
Monat 12	85	1,010 (0,119)	1,005 (0,120)	-0,005 (0,022)	-	-	-	-
EDELWEISS 2								
<i>Lendenwirbelsäule</i>								
Monat 6	12	1,150 (0,152)	1,147 (0,175)	0,002 (0,019)	8	1,166 (0,183)	1,201 (0,218)	-0,013 (0,032)
<i>Oberschenkelhals</i>								
Monat 6	12	0,907 (0,150)	0,949 (0,169)	0,006 (0,028)	8	0,942 (0,163)	0,975 (0,238)	-0,007 (0,047)
<i>Hüfte</i>								
Monat 6	12	0,991 (0,134)	1,013 (0,155)	0,004 (0,019)	8	1,019 (0,124)	1,047 (0,160)	-0,007 (0,021)
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem ESAF.</p> <p>b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 2 beruhen auf dem E2 SAF.</p> <p>c: Studienbeginn bezieht sich für die Studie EDELWEISS 6 auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Der Mittelwert zu Studienbeginn bezieht sich entsprechend der Darstellung im CSR auf alle Patientinnen, für die zu diesem Zeitpunkt ein Wert vorliegt, unabhängig davon, ob zum Auswertungszeitpunkt ebenfalls ein Wert vorliegt.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CSR: <i>Clinical Study Report</i>; ESAF: <i>Extension Safety Analysis Set</i>; E2: EDELWEISS 2; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: (3, 4)</p>								

In Tabelle 4-97 sind die Ergebnisse der *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* der Studie EDELWEISS 6 für das ESAF zu Monat 12 sowie für die Studie EDELWEISS 2 für das E2 SAF zu Monat 6 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 6 liegt die mittlere Knochenmineraldichte *der Lendenwirbelsäule* bei Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix zu Studienbeginn bei 1,178 (SD = 0,132) g/cm². Zum Auswertungszeitpunkt im Monat 12 beträgt sie 1,165 (SD = 0,134) g/cm². Somit beträgt die mittlere *Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule im Vergleich zum Ausgangswert* zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate -0,013 (SD = 0,039) g/cm².

Die mittlere Knochenmineraldichte *des Oberschenkelhalses* beträgt zu Studienbeginn bei Patientinnen im Linzagolix-Arm 0,982 (SD = 0,138) g/cm². Zum Auswertungszeitpunkt in Monat 12 liegt sie bei 0,975 (SD = 0,140) g/cm². Somit beträgt die mittlere *Veränderung der Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses im Vergleich zum Ausgangswert* zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate -0,007 (SD = 0,031) g/cm².

Die mittlere Knochenmineraldichte *der Hüfte* beträgt bei Patientinnen im Linzagolix-Arm zu Studienbeginn 1,010 (SD = 0,119) g/cm². Zum Auswertungszeitpunkt im Monat 12 beträgt sie 1,005 (SD = 0,120) g/cm². Somit liegt die mittlere *Veränderung der Knochenmineraldichte der Hüfte im Vergleich zum Ausgangswert* zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate bei -0,005 (SD = 0,022) g/cm².

In der Studie EDELWEISS 2 liegt die mittlere Knochenmineraldichte *der Lendenwirbelsäule* zu Studienbeginn bei 1,150 (SD = 0,152) g/cm² im Linzagolix-Arm sowie bei 1,116 (SD = 0,183) g/cm² im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt in Monat 6 beträgt die mittlere Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule 1,147 (SD = 0,175) g/cm² im Behandlungsarm mit Linzagolix und 1,201 (SD = 0,218) g/cm² im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere *Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule im Vergleich zum Ausgangswert* zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate 0,002 (SD = 0,019) g/cm² bei Behandlung mit Linzagolix sowie -0,013 (SD = 0,032) g/cm² im Kontrollarm.

Die mittlere Knochenmineraldichte *des Oberschenkelhalses* beträgt 0,907 (SD = 0,150) g/cm² im Linzagolix-Arm sowie 0,942 (SD = 0,163) g/cm² im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt im Monat 6 beträgt die mittlere Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses 0,949 (SD = 0,169) g/cm² im Linzagolix-Arm und 0,975 (SD = 0,238) g/cm² im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere *Veränderung der Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses im Vergleich zum Ausgangswert* zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate 0,006 (SD = 0,028) bei Behandlung mit Linzagolix sowie -0,007 (SD = 0,047) im Kontrollarm.

Die mittlere Knochenmineraldichte der Hüfte liegt zu Studienbeginn bei 0,991 (SD = 0,134) g/cm² im Linzagolix-Arm und bei 1,019 (SD = 0,124) g/cm² im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt im Monat 6 beträgt die mittlere Knochenmineraldichte der Hüfte 1,013 (SD = 0,155) g/cm² im Behandlungsarm mit Linzagolix und 1,047 (SD = 0,160) im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere *Veränderung der Knochenmineraldichte der Hüfte im Vergleich zum Ausgangswert* zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate 0,004 (SD = 0,019) g/cm² bei Behandlung mit Linzagolix und -0,007 (SD = 0,021) g/cm² im Kontrollarm.

Zusammenfassend ergibt sich in der Studie EDELWEISS 3 im Monat 6 für die *Veränderung der Knochenmineraldichte im Vergleich zum Ausgangswert* an einem von drei Messorten (Lendenwirbelsäule), ein klinisch relevanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Linzagolix. Für die *Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses und der Hüfte* liegt kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Die Studie EDELWEISS 6 zeigt, dass das Ausmaß der Veränderung der Knochenmineraldichte unter Behandlung mit Linzagolix im weiteren Behandlungsverlauf weniger ausgeprägt ausfällt. In der Studie EDELWEISS 2 nimmt die Knochenmineraldichte im Behandlungsarm mit Linzagolix von Studienbeginn bis Monat 6 zu, während sie im Kontrollarm leicht abnimmt. Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 im Vergleich zum Kontrollarm keine konsistente Veränderung der Knochenmineraldichte durch eine Behandlung mit Linzagolix.

Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert

Tabelle 4-98: Ergebnisse für *Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162, ESAF ^b = 122, E2 SAF ^c = 29				Kontrollarm SAF ^a = 162, E2 SAF ^c = 27			
	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^d	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^d	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt
EDELWEISS 3								
<i>Lendenwirbelsäule</i>								
Monat 6	132	0,25 (0,93)	0,17 (0,93)	-0,07 (0,21)	123	0,49 (1,01)	0,57 (1,03)	0,08 (0,21)
<i>Oberschenkelhals</i>								
Monat 6	132	0,14 (0,93)	0,11 (0,96)	-0,03 (0,21)	121	0,25 (0,88)	0,24 (0,86)	-0,02 (0,20)
<i>Hüfte</i>								
Monat 6	132	0,30 (0,97)	0,27 (0,97)	-0,02 (0,16)	121	0,40 (0,90)	0,43 (0,88)	0,03 (0,16)
EDELWEISS 6								
<i>Lendenwirbelsäule</i>								
Monat 12	86	0,210 (0,883)	0,106 (0,911)	-0,103 (0,326)	-	-	-	-
<i>Oberschenkelhals</i>								
Monat 12	85	0,101 (0,809)	0,077 (0,843)	-0,024 (0,225)	-	-	-	-
<i>Hüfte</i>								
Monat 12	85	0,234 (0,894)	0,207 (0,914)	-0,026 (0,179)	-	-	-	-

Studie Zeitpunkt	Linzagolix 200 mg + ABT SAF ^a = 162, ESAF ^b = 122, E2 SAF ^c = 29				Kontrollarm SAF ^a = 162, E2 SAF ^c = 27			
	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^d	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn ^d	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	MW- Veränderung (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt
EDELWEISS 2								
<i>Lendenwirbelsäule</i>								
Monat 6	12	0,508 (0,910)	0,435 (0,910)	0,018 (0,161)	8	0,540 (1,178)	0,599 (1,330)	-0,100 (0,277)
<i>Oberschenkelhals</i>								
Monat 6	12	0,090 (0,919)	0,279 (0,869)	0,063 (0,225)	8	0,220 (0,809)	0,200 (1,344)	-0,039 (0,328)
<i>Hüfte</i>								
Monat 6	12	0,278 (0,978)	0,387 (0,995)	0,036 (0,158)	8	0,393 (0,795)	0,481 (1,133)	-0,048 (0,160)
<p>a: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 3 beruhen auf dem SAF.</p> <p>b: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 6 beruhen auf dem ESAF.</p> <p>c: Die dargestellten Analysen der Studie EDELWEISS 2 beruhen auf dem E2 SAF.</p> <p>d: Studienbeginn bezieht sich für die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 auf die Baseline zu Beginn der Studie EDELWEISS 3. Der Mittelwert zu Studienbeginn bezieht sich für die Studie EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 entsprechend der Darstellung im CSR auf alle Patientinnen, für die zu diesem Zeitpunkt ein Wert vorliegt, unabhängig davon, ob zum Auswertungszeitpunkt ebenfalls ein Wert vorliegt.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; CSR: <i>Clinical Study Report</i>; ESAF: <i>Extension Safety Analysis Set</i>; E2: EDELWEISS 2; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen mit vorliegendem Wert zur Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: (2-4)</p>								

Die Tabelle 4-98 werden die Ergebnisse der *Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert* aus der Studie EDELWEISS 3 für das SAF zu Monat 6, für die Studie EDELWEISS 6 für das ESAF zu Monat 12 und für die Studie EDELWEISS 2 für das E2 SAF zu Monat 6 deskriptiv dargestellt.

In der Studie EDELWEISS 3 liegt die z-transformierte mittlere Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn bei 0,25 (SD = 0,93) im Linzagolix-Arm sowie bei 0,49 (SD = 1,01) im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt in Monat 6 beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule 0,17 (SD = 0,93) im Behandlungsarm und 0,57 (SD = 1,03) im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate -0,07 (SD = 0,21) bei Linzagolix sowie 0,08 (SD = 0,21) im Kontrollarm.

Die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte *des Oberschenkelhalses* liegt zu Studienbeginn bei 0,14 (SD = 0,93) im Linzagolix-Arm sowie bei 0,25 (SD = 0,88) im Kontrollarm.

Zum Auswertungszeitpunkt in Monat 6 beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte im Oberschenkelhals 0,11 (SD = 0,96) im Behandlungsarm und 0,24 (SD = 0,86) im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate -0,03 (SD = 0,21) bei Linzagolix sowie 0,03 (SD = 0,16) im Kontrollarm.

Die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte *der Hüfte* liegt zu Studienbeginn bei 0,30 (SD = 0,97) im Linzagolix-Arm sowie bei 0,40 (SD = 0,90) im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt in Monat 6 beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte der Hüfte 0,27 (SD = 0,97) im Behandlungsarm und 0,43 (SD = 0,88) im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte der Hüfte zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate -0,02 (SD = 0,16) bei Linzagolix sowie 0,03 (SD = 0,16) im Kontrollarm.

In der Studie EDELWEISS 6 liegt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte *der Lendenwirbelsäule* zu Studienbeginn bei 0,210 (SD = 0,883) Zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule 0,106 (SD = 0,911). Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate -0,103 (SD = 0,326).

Die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte *des Oberschenkelhalses* liegt zu Studienbeginn bei 0,101 (SD = 0,809) Zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses 0,077 (SD = 0,843). Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate -0,024 (SD = 0,225).

Die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte der Hüfte liegt zu Studienbeginn bei 0,234 (SD = 0,894) Zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte der Hüfte 0,207 (SD = 0,914). Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte der Hüfte zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate -0,026 (SD = 0,179).

In der Studie EDELWEISS 2 liegt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn bei 0,508 (SD = 0,910) im Linzagolix-Arm sowie bei 0,540 (SD = 1,178) im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt nach 6 Monaten beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule 0,435 (SD = 0,910) im Behandlungsarm und 0,599 (SD = 1,330) im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate 0,018 (SD = 0,161) bei Linzagolix sowie -0,100 (SD = 0,277) im Kontrollarm.

Die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses liegt zu Studienbeginn bei 0,090 (SD = 0,919) im Linzagolix-Arm sowie bei 0,220 (SD = 0,809) im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt nach 6 Monaten beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses 0,279 (SD = 0,869) im Behandlungsarm und 0,200 (SD = 1,344) im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate

0,063 (SD = 0,225) im Behandlungsarm sowie -0,039 (SD = 0,328) im Kontrollarm.

Die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte *der Hüfte* liegt zu Studienbeginn bei 0,278 (SD = 0,978) im Linzagolix-Arm sowie bei 0,393 (SD = 0,795) im Kontrollarm. Zum Auswertungszeitpunkt nach 6 Monaten beträgt die mittlere z-transformierte Knochenmineraldichte der Hüfte 0,387 (SD = 0,995) im Behandlungsarm und 0,481 (SD = 1,133) im Kontrollarm. Somit beträgt die mittlere z-transformierte Veränderung der Knochenmineraldichte der Hüfte zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate 0,036 (SD = 0,158) im Linzagolix-Arm sowie -0,048 (SD = 0,160) im Kontrollarm.

Zusammenfassend liegen für die *Veränderung der Knochenmineraldichte z-Scores im Vergleich zum Ausgangswert* in der Studie EDELWEISS 3 zu Monat 6 an allen drei Messorten geringe Veränderungen vor. Die mittleren Knochenmineraldichte z-Scores bleiben an allen Lokalisationen und in allen Studien und betrachteten Zeitpunkten ≥ 0 und somit höher als die Knochendichte der jeweiligen alters- und geschlechtsadjustierten Vergleichsgruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse der beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 wurde insbesondere aufgrund der limitierten Aussagekraft der Ergebnisse der Studie EDELWEISS 2 nicht durchgeführt. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.3 gegeben.

Die Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Die beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 wurden in den USA und Europa durchgeführt, die Studie EDELWEISS 2 in den USA und Kanada, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In allen Studien war der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen zudem kaukasischer Abstammung. Detaillierte Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-99 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Subgruppenanalysen werden in diesem Dossier aufgrund des supportiven Charakters der Ergebnisdarstellung nicht berichtet. Eine detaillierte Begründung wird unter Abschnitt 4.2.5.5 gegeben.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-100 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte im Rahmen der Informationsbeschaffung keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT adäquat und umfassend in einem direkten Vergleich zu Linzagolix abbildet (1). Die zulassungsbegründenden Studien EDELWEISS 3 (NCT03992846), EDELWEISS 6 (NCT04335591) und EDELWEISS 2 (NCT03986944) werden in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix erachtet und supportiv dargestellt (s. Tabelle 4-101).

Tabelle 4-101: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	EDELWEISS 3	EDELWEISS 6	EDELWEISS 2
Studienbericht	(2)	(3)	(4)
Studienprotokoll	(8)	(9)	(10)
Statistischer Analyseplan	(6)	(5)	(7)
Publikationen	(76)	-	-
Registereinträge	(72-75)	(77-85)	(86, 87)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-102: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
18-OBE2109-003 EDELWEISS 3 NCT03992846	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate Analysezeitpunkte: Monat 3, Monat 6	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 200 mg + ABT, Placebo
19-OBE2109-006 EDELWEISS 6 NCT04335591	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate Analysezeitpunkte: Monat 6	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 200 mg + ABT
18-OBE2109-002 EDELWEISS 2 NCT03986944	ja	nein ^b	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate, vorzeitig beendet	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 200 mg + ABT, Placebo
19-OBE2109-005 EDELWEISS 5 NCT04372121	ja	nein ^b	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate, vorzeitig beendet	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 200 mg + ABT
15-OBE2109-001 EDELWEISS 1 NCT02778399	nein	nein ^{b, c}	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate Analysezeitpunkte: Woche 12, Woche 24	Linzagolix 50 mg, Linzagolix 75 mg, Linzagolix 75 mg titriert, Linzagolix 100 mg, Linzagolix 200 mg, Placebo/Linzagolix 100 mg
KLH1201 NCT01395940	nein	nein ^{a, c}	abgeschlossen	Studiendauer: 8 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 8	Linzagolix 50 mg, Linzagolix 200 mg
KLH1202 NCT01533532	nein	nein ^{a, c}	abgeschlossen	Studiendauer: 12 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 12	Linzagolix 50 mg, Linzagolix 100 mg, Linzagolix 200 mg
KLH1203 NCT01629420	nein	nein ^{a, c}	abgeschlossen	Studiendauer: 8 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 8	Linzagolix 75 mg, Linzagolix 150 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KLH1204 NCT02778919	nein	nein ^{a, c}	abgeschlossen	Studiendauer: 6 Monate Analysezeitpunkte: Woche 12 Woche 24	Linzagolix 25 mg Linzagolix 50 mg, Linzagolix 75 mg, Linzagolix 100 mg Leuprorelin, Placebo
<p>a: Sponsor der Studie war Kissei Pharmaceutical Co. Limited. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist.</p> <p>b: Sponsor der Studie war ObsEva SA. Theramex hat eine Lizenzvereinbarung mit ObsEva SA über die Vermarktung von Linzagolix getroffen, die inzwischen an Kissei Pharmaceutical Co. Limited übergegangen ist.</p> <p>c: Es handelt sich nicht direkt um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers im Sinne des Abschnitts 4.3.1.1.1 im engeren Sinne, d. h. weder eine zulassungsbegründende Studie noch RCT, an denen Theramex finanziell als Sponsor o. ä. beteiligt war (s. auch Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie in Tabelle 4-103). Die Nennung an dieser Stelle erfolgt ausschließlich aus Gründen der Transparenz.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-102 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-102 entsprechen dem Informationsstand vom 18.11.2024. Zu diesem Zeitpunkt liegen vom pharmazeutischen Unternehmer die beiden Placebo-kontrollierten, randomisierten zulassungsbegründenden Studien EDELWEISS 3 (NCT03992846) und EDELWEISS 2 (NCT03986944) vor, die für einen indirekten Vergleich grundsätzlich geeignet sind. Weiterhin liegt zu der Studie EDELWEISS 3 die Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 (NCT04335591) vor, die ebenfalls grundsätzlich für einen indirekten Vergleich in Betracht kommen kann. Unter Berücksichtigung der identifizierten Studien und darin enthaltenen Studienarme stellen sowohl Placebo als auch Linzagolix 75 mg potentiell relevante Brückenkomparatoren für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar. Eine detaillierte Auflistung der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-C.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche ebenfalls als potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet identifizierte Studie EDELWEISS 5 (NCT04372121) und die in der Volltext-Suche der bibliografischen Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für einen indirekten Vergleich ausgeschlossene Studie KLH1204 (NCT02778919) wurden wie nachfolgend weiter erläutert, nicht weiter für die Durchführung eines indirekten Vergleichs berücksichtigt (vgl. Tabelle 4-103; siehe nachfolgend Abschnitt 4.3.2.1.2).

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde folglich nach RCT mit den Therapieoptionen der patientenindividuellen zVT gesucht (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Dienogest, Relugolix/E2/NETA, GnRH-Rezeptoragonisten, d. h; *Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin, Nafarelin, Buserelin*, und operativen Maßnahmen), die über den Brückenkomparator Placebo oder Linzagolix (75 mg) mit den Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 2 oder EDELWEISS 6 verglichen werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-102 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche und RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
19-OBE2109-005 EDELWEISS 5 NCT04372121	<p><i>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche</i></p> <p>Die Studie EDELWEISS 5 ist die Erweiterungsstudie der Hauptstudie EDELWEISS 2. In der Studie EDELWEISS 5 wird die Behandlung mit Linzagolix 75 mg gegenüber Linzagolix 200 mg + ABT verglichen.</p> <p>Da die Hauptstudie EDELWEISS 2 aufgrund der COVID-19 Pandemie vorzeitig beendet wurde, waren die eingeschlossenen Patientenzahlen zu gering, als dass Ergebnisse zur Sicherheit als aussagekräftig einzustufen sind. Die Studie EDELWEISS 5 wird aufgrund der unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen (lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT) und fehlender Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten, nicht für die Durchführung eines indirekten Vergleichs berücksichtigt.</p> <p><i>RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>Die Studie EDELWEISS 5 enthält keinen Studienarm, der einer Therapieoption der vom G-BA bestimmten zVT entspricht.</p>
15-OBE2109-001 EDELWEISS 1 NCT02778399	<p><i>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>In der Studie EDELWEISS 1 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 50 mg, 75 mg, 100 mg und 200 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Somit entsprach die Intervention nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p> <p><i>RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>Die Studie EDELWEISS 1 enthält keinen Studienarm, der einer Therapieoption der vom G-BA bestimmten zVT entspricht.</p>
KLH1201 NCT01395940	<p><i>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>In der Studie KLH1201 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 50 mg und 200 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix ohne ABT entspricht nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p>

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	<p>A7 Abweichende Studiendauer Die Studie KLH1201 hatte eine Studiendauer von 8 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen. <i>RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention Die Studie KLH1201 enthält keinen Studienarm, der einer Therapieoption der vom G-BA bestimmten zVT entspricht.</p> <p>A7 Abweichende Studiendauer Die Studie KLH1201 hatte eine Studiendauer von 8 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.</p>
KLH1202 NCT01533532	<p><i>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention In der Studie KLH1202 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 50 mg, 100 mg und 200 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix ohne ABT entspricht nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p> <p>A7 Abweichende Studiendauer Die Studie KLH1202 hatte eine Studiendauer von 12 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen. <i>RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention Die Studie KLH1202 enthält keinen Studienarm, der einer Therapieoption der vom G-BA bestimmten zVT entspricht.</p> <p>A7 Studiendauer Die Studie KLH1202 hatte eine Studiendauer von 12 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.</p>
KLH1203 NCT01629420	<p><i>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention In der Studie KLH1203 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 75 mg und 150 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix in den untersuchten Dosierungen und ohne ABT entspricht somit nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p> <p>A7 Abweichende Studiendauer Die Studie KLH1203 hatte eine Studiendauer von 8 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen. <i>RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention Die Studie KLH1203 enthält keinen Studienarm, der einer Therapieoption der vom G-BA bestimmten zVT entspricht.</p> <p>A7 Abweichende Studiendauer Die Studie KLH1203 hatte eine Studiendauer von 8 Wochen und erfüllt somit nicht die Anforderung an Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.</p>

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
<p>KLH1204 NCT02778919</p>	<p><i>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>In der Studie KLH1204 wurde die Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 25 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg untersucht. Eine ABT wurde nicht eingesetzt. Die Behandlung mit Linzagolix in den untersuchten Dosierungen und ohne ABT entspricht somit nicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Anwendung gemäß Fachinformation.</p> <p><i>RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche</i></p> <p>A3/A7 Abweichende Vergleichstherapie/Studiendauer</p> <p>In der Studie KLH1204 wurde neben der Studienmedikation Linzagolix in den Dosierungen 25 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg auch ein Studienarm unter Gabe von Leuprorelin und ein Placebo-Kontrollarm untersucht. Die Studie KLH1204 enthält daher mit einem Studienarm mit Leuprorelin-Behandlung grundsätzlich einen Studienarm, der einer einzelnen Therapieoption innerhalb der G-BA bestimmten zVT entspricht. Jedoch ist der Studienarm unter Verwendung von Placebo nicht als Brückenkomparator geeignet, da dieser nur einen Betrachtungszeitraum von 12 Wochen umfasste und somit keine Bewertung im Rahmen eines indirekten Vergleichs über eine Studiendauer von mind. 24 Wochen ermöglicht.</p> <p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>Als weiterer Brückenkomparator kann grundsätzlich Linzagolix in der Dosierung 75 mg herangezogen werden. Für die vollständige Umsetzung der als patientenindividuellen Therapie festgelegten zVT, erwartet der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Vorlage einer Multi-Komparator-Studie einschließlich operativer und medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten (1). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung zu Studienbeginn soll vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). In der Studie KLH1204 war eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Auswahl von medikamentösen und operativen Behandlungsmöglichkeiten nicht gegeben. Auch hinsichtlich der Prüfung der Eignung der Studie KLH1204 im Sinne einer Single-Komparator-Studie ist nicht mit hinreichender Sicherheit ableitbar, ob für die eingeschlossenen Patientinnen Leuprorelin die für sie patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellen würde. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des unterschiedlichen Therapiekonzepts einer langfristigen Behandlung mit einem GnRH-Rezeptorantagonisten gegenüber einer nur kurzfristig einsetzbaren Therapie mit einem GnRH-Rezeptoragonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Bedeutung. Ein indirekter Vergleich mit der Studie KLH1204 kann die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix bestimmte zVT nicht hinreichend sicher abbilden, weshalb von einer Durchführung eines indirekten Vergleichs unter Verwendung der Studie KLH1204 abgesehen wird.</p>
<p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; mg: Milligramm; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Insofern in der bibliographischen Literaturrecherche (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.1) Studien, die in Tabelle 4-102 gelistet sind, im Screening von Titeln und Publikations-Abstracts zweifelsfrei identifiziert werden konnten (z. B. auf Basis von Studien-Kennungsnummern) und aus Gründen entsprechend der Darstellung in Tabelle 4-103 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, konnten diese bereits auf Ebene des Titel- & Abstract-Screenings ausgeschlossen werden, in Übereinstimmung mit den im Abschnitt 4.2.2 definierten Ausschlusskriterien der jeweiligen Suchanforderung.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

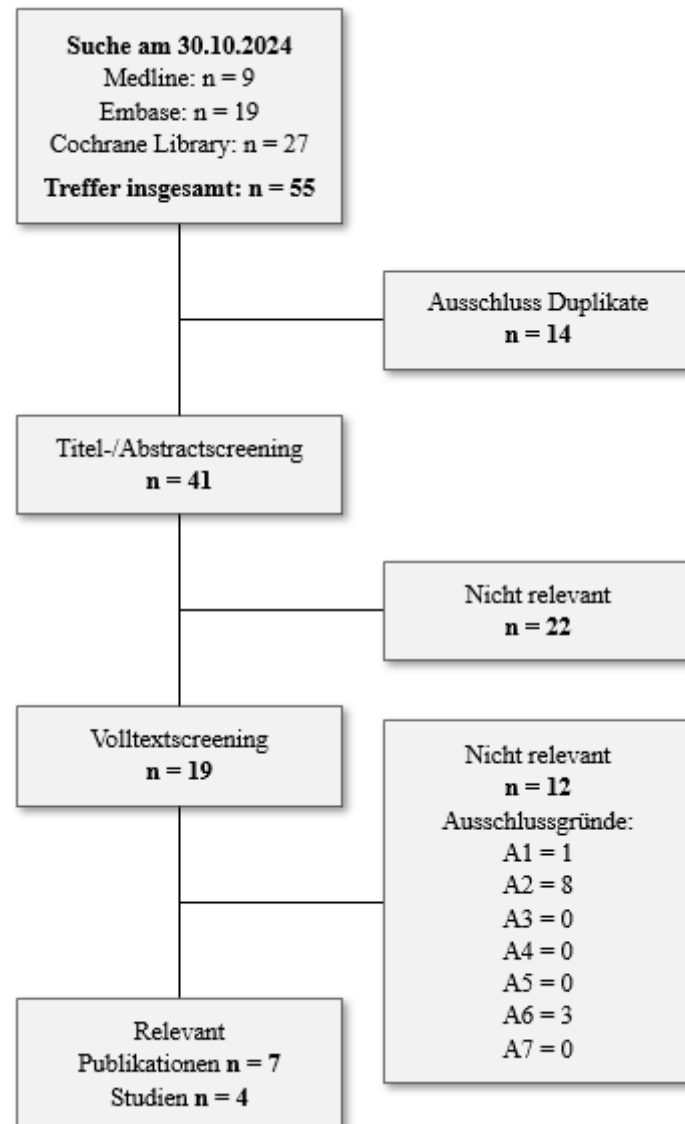


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 30.10.2024 in Übereinstimmung mit den in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und Cochrane Library ergab insgesamt 55 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.2) wurden eine relevante Publikation und zwei relevante Registereinträge zur zulassungsbegründenden Studie EDELWEISS 3 (NCT03992846) identifiziert. Zusätzlich wurde ein relevanter Registereintrag zur Studie EDELWEISS 2 (NCT03986944) identifiziert. Weiterhin wurden zwei Registereinträge zu der Erweiterungsstudie der EDELWEISS 3; EDELWEISS 6 (NCT04335591) und ein Registereintrag zu der Erweiterungsstudie der EDELWEISS 2; EDELWEISS 5 (NCT04372121) identifiziert.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit Linzagolix, die grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT in Frage kommen, wurden somit die zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 identifiziert (72, 75, 76, 86). Placebo stellt folglich einen relevanten Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar. Weiterhin wurde neben den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 die Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 identifiziert. Unter Berücksichtigung der identifizierten Studien und darin enthaltenen Studienarme stellen sowohl Placebo als auch Linzagolix 75 mg potentiell relevante Brückenkomparatoren für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar. Eine detaillierte Auflistung der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-C.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche ebenfalls als potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet identifizierte Studie EDELWEISS 5 (NCT04372121) wurde aufgrund der unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen (lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT) und fehlender Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten, nicht weiter berücksichtigt (vgl. Tabelle 4-103) (89).

Somit werden Placebo oder Linzagolix in der Dosierung von 75 mg als Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich von Linzagolix (200 mg + ABT) gegenüber der zVT identifiziert. Für einen indirekten Vergleich muss folglich bei RCT, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden, die Intervention der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen und Placebo oder Linzagolix in der Dosierung von 75 mg die Vergleichstherapie sein.

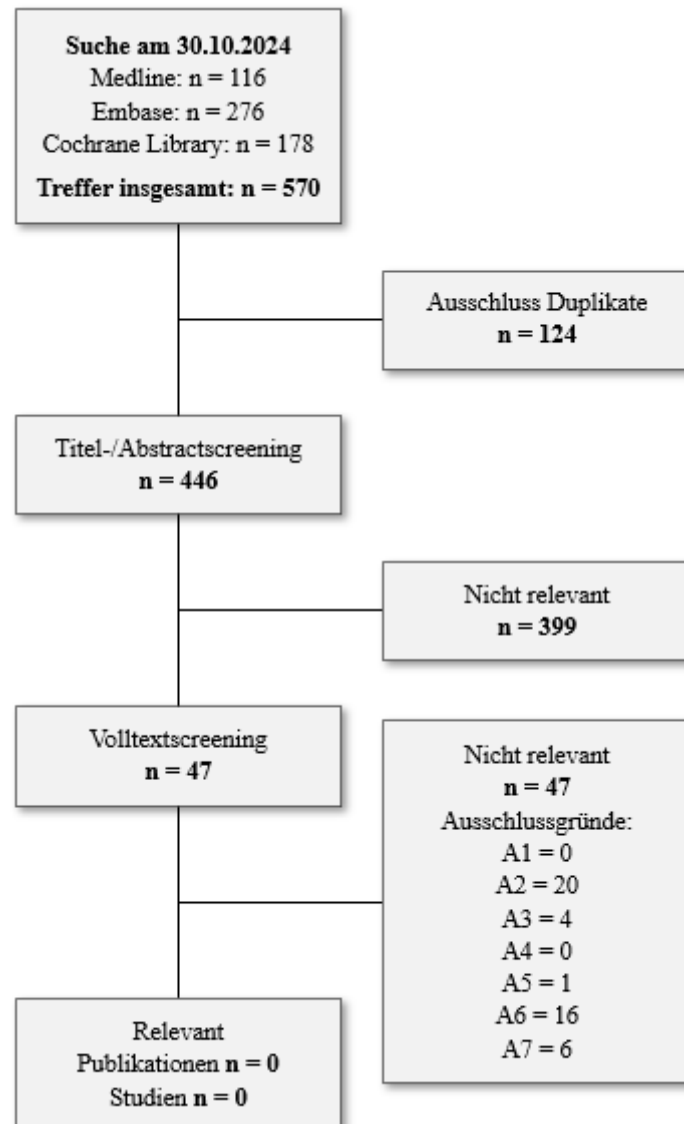


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für einen indirekten Vergleich von Linzagolix (200 mg + ABT) über den Brückenkomparator Placebo mit den im Beratungsgespräch bestimmten Therapieoptionen der patientenindividuellen zVT erfolgte am 30.10.2024 in Übereinstimmung mit den in Anhang 4-A2 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und *Chochrane Library* ergab insgesamt 570 Treffer. Nach Ausschluss von 124 Duplikaten und 446 nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract wurden 47 Suchtreffer in die Volltextsuche eingeschlossen. Auch im Volltextscreening konnte mittels der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7 in Abschnitt 4.2.2) keine relevante Publikation oder Studie identifiziert werden, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet einen indirekten

Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT über den Brückenkomparator Placebo zu Linzagolix ermöglicht. Eine detaillierte Auflistung der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-C.

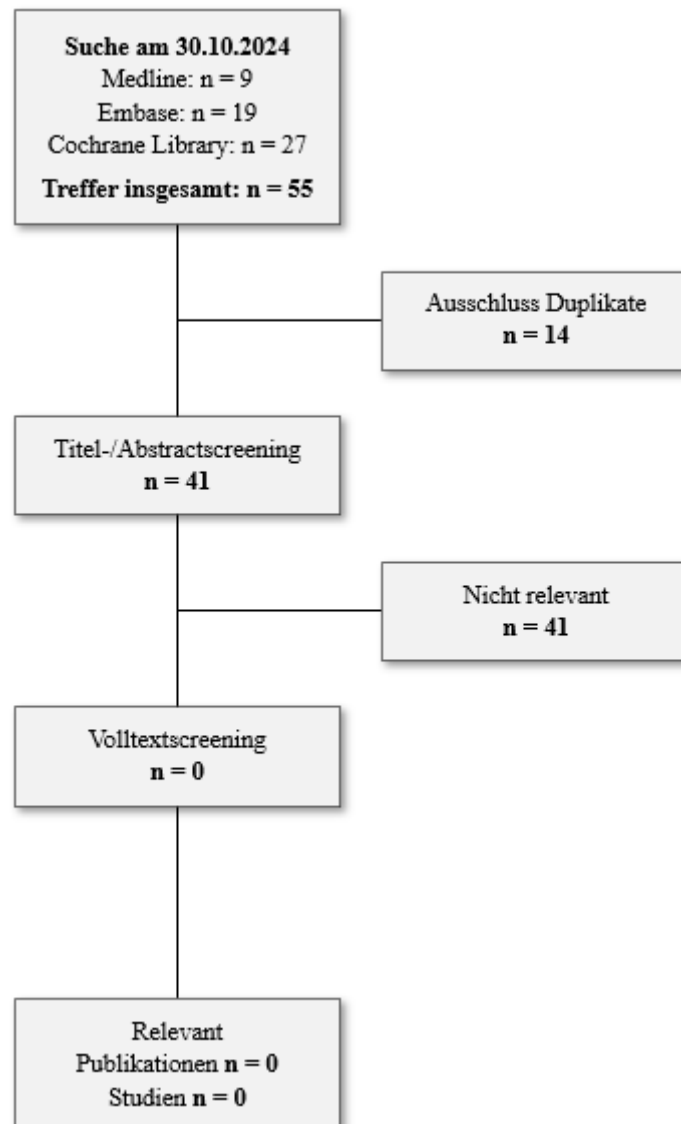


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg)

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für einen indirekten Vergleich von Linzagolix (200mg + ABT) über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) mit den im Beratungsgespräch bestimmten Therapieoptionen der patientenindividuellen zVT erfolgte am 30.10.2024 in Übereinstimmung mit den in Anhang 4-A2 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und *Chochrane Library* ergab insgesamt 55 Treffer. Nach Ausschluss von 14 Duplikaten und 41 nicht

relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract wurden keine weiteren Treffer im Volltext gesichtet. In der bibliografischen Literaturrecherche wurden somit keine relevanten Publikationen oder Studien mittels der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7 in Abschnitt 4.2.2) identifiziert, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT zu Linzagolix ermöglichen.

Über die bibliografische Literaturrecherche wurde somit insgesamt keine relevante Studie mit der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert, die für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Eine detaillierte Auflistung der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-C.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-102) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-104: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
EDELWEISS 3	Clinicaltrials.gov: (72) EU-CTR: (73) ICTRP: (74, 75)	ja	ja	abgeschlossen
EDELWEISS 6	Clinicaltrials.gov: (77) EU-CTR: (78) ICTRP: (79-85)	ja	ja	abgeschlossen
EDELWEISS 2	Clinicaltrials.gov: (86) ICTRP: (87)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EDELWEISS 5	Clinicaltrials.gov: (89) ICTRP: (90)	ja	ja	abgeschlossen
RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT				
Nicht zutreffend.				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-104 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern *Clinicaltrials.gov*, EU-CTR und ICTRP nach RCT mit Linzagolix bzw. den Therapieoptionen der patientenindividuellen zVT für indirekte Vergleiche wurde am 06.11.2024 mit den in Anhang 4-B2 dargestellten Suchstrategien durchgeführt. Eine detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen Studien einschließlich der Ausschlussgründe findet sich in Anhang 4-D2.

Im Rahmen der Studienregister-Suche nach RCT mit Linzagolix, die grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT in Frage kommen, wurden die zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 identifiziert. Placebo stellt folglich einen relevanten Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar. Weiterhin wurde neben den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 die Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 identifiziert. Unter Berücksichtigung der identifizierten Studien und darin enthaltenen Studienarme stellen sowohl Placebo als auch Linzagolix 75 mg potentiell relevante Brückenkomparatoren für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber der zVT dar.

Die in der Studienregister-Suche ebenfalls als potenziell für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet identifizierte Studie EDELWEISS 5 (NCT04372121) wurde aufgrund der unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen (lediglich 10 Patientinnen mit Linzagolix in der zugelassenen Dosierung von 200 mg + ABT) und fehlender Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten, nicht weiter berücksichtigt (vgl. Tabelle 4-103).

Das Suchportal Clinical Data der EMA lieferte für die Suchbegriffe „EDELWEISS“ bzw. „NCT03992846“, „NCT03986944“ und „NCT04335591“ keinen Suchtreffer. Im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) konnten mit den Suchbegriffen „Linzagolix“ bzw. „Yselty“ zwei

Suchtreffer gefunden werden. Unter der Funktion „Zusatzdokumente“ waren für keinen der beiden Treffer ein Ergebnisbericht oder andere verwertbare Dokumente gelistet, sodass keine Studieninformationen gesichtet werden konnten.

Somit wird Placebo oder Linzagolix in der Dosierung von 75 mg als Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich von Linzagolix in der Dosierung von 200 mg + ABT gegenüber der zVT identifiziert. Für einen indirekten Vergleich muss folglich bei RCT, die die Behandlungsoptionen der patientenindividuellen zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden, die Intervention der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen und Placebo oder Linzagolix in der Dosierung von 75 mg die Vergleichstherapie sein.

Es wurde keine Studie mit der vom G-BA festgelegten zVT gefunden, welche die Einschlusskriterien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs erfüllt.

Da im Rahmen der Studienregistersuche und bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Studien mit der vom G-BA festgelegten zVT für einen indirekten Vergleich identifiziert werden konnten, wurde für die zVT-Optionen keine weitere Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu bereits anderweitig identifizierten Studien in den Studienergebnisdatenbanken *Clinical Data* der EMA sowie AMIS durchgeführt.

Über die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde somit keine geeignete Studie für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit den Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 2 oder EDELWEISS 6 über den Brückenkomparator Placebo oder Linzagolix (75 mg) identifiziert.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-102) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-105: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studien-ergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche				
EDELWEISS 3	Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.	ja	ja	ja
EDELWEISS 6	Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.	ja	ja	ja
EDELWEISS 2	Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.	ja	ja	ja
RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche				
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-105 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studiensuche auf der Internetseite des G-BA wurde am 18.11.2024 durchgeführt. Hierzu wurde nach den Schlagworten „Linzagolix“, „Yselty“, „NCT03992846“, „NCT03986944“, „NCT04335591“ und „EDELWEISS“ gesucht, um Einträge zu den über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 2 und EDELWEISS 6 zu finden. Es konnten keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Linzagolix im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Da im Rahmen der Studienregistersuche und bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Studien mit der vom G-BA festgelegten zVT für einen indirekten Vergleich identifiziert werden konnten, wurde für die zVT-Optionen keine weitere Suche nach bereits anderweitig identifizierten relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-106: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel und Brückenkomparator						
EDEL-WEISS 3	ja	nein	ja	ja (2)	ja (72-75)	ja (76)
EDEL-WEISS 6	ja	nein	ja	ja (3)	ja (77-85)	nein
EDEL-WEISS 2	ja	nein	ja	ja (4)	ja (86, 87)	nein
Placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie und Brückenkomparator						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte keine relevante Studie identifiziert werden, welche einen indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT ermöglicht.

Die beiden placebo-kontrollierten, randomisierten Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 sind über den Brückenkomparator Placebo grundsätzlich geeignet für einen indirekten Vergleich. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche konnten jedoch keine Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden, die über den Brückenkomparator Placebo mit den Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 indirekt verglichen werden können. In Tabelle 4-107 werden vorliegende Ausschlussgründe für Studien im Anwendungsgebiet näher erläutert, welche einer adäquaten Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo für die vorliegende Nutzenbewertung widersprechen.

Tabelle 4-107: Studien, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche (mit Brückenkomparator Placebo)

Studien mit Bestandteilen der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studien mit der Intervention Relugolix/E2/NETA und einem Placebo-Studienarm	
SPIRIT 1 NCT03204318 und SPIRIT 2 NCT03204331	A2 Abweichende Intervention: Für die vollständige Umsetzung der als patientenindividuellen Therapie festgelegten zVT, erwartet der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Vorlage einer Multi-Komparator-Studie einschließlich operativer und medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten (1). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung zu Studienbeginn soll vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). In den Studien SPIRIT 1 (NCT03204318) und SPIRIT 2 (NCT03204331) wurde die Behandlung mit Relugolix/E2/NETA gegenüber Placebo untersucht (91). Eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Auswahl von medikamentösen und operativen Behandlungsmöglichkeiten war in den Studien nicht gegeben, ebensowenig wurde die Studienmedikation patientenindividuell vor Randomisierung zugeteilt. Im Rahmen der Studien kann somit nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden, dass für die eingeschlossenen Patientinnen Relugolix/E2/NETA die für sie patientenindividuell am besten geeignete Therapie dargestellt hat. Die Studien bilden folglich die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix bestimmte zVT nicht hinreichend sicher ab, weshalb von einer Durchführung eines indirekten Vergleichs unter Verwendung der Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 abgesehen wird.

Studien mit Bestandteilen der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studien mit der Intervention Dienogest und einem Placebo-Studienarm	
<p>Kashi et al., 1995 und Harada et al., 2017 NCT01697111.</p>	<p>A2 Abweichende Intervention: Für die vollständige Umsetzung der als patientenindividuellen Therapie festgelegten zVT, erwartet der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Vorlage einer Multi-Komparator-Studie, einschließlich operativer und medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten (1). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung zu Studienbeginn soll vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). Eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Auswahl von medikamentösen und operativen Behandlungsmöglichkeiten war in keiner der identifizierten Studien mit Dienogest, in denen zudem ein Placebo-Vergleichsarm enthalten ist, gegeben, ebensowenig wurde die Studienmedikation patientenindividuell vor Randomisierung zugeteilt (92, 93). Im Rahmen der Studien kann somit nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden, dass für die eingeschlossenen Patientinnen die von Dienogest die für sie patientenindividuell am besten geeignete Therapie dargestellt hat. Die Studien bilden folglich die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix bestimmte zVT nicht hinreichend sicher ab, weshalb von einer Durchführung eines indirekten Vergleichs unter Verwendung von Studien mit Dienogest und Placebo abgesehen wird.</p>
Studien mit einer Intervention bestehend aus einem GnRH-Rezeptoragonisten gemäß zVT und einem Placebo-Studienarm	
<p>Dlugi et al., 1990 (Leuprorelin) und TERRA NCT01767090 (Leuprorelin) und NCT00797225 (Leuprorelin) und KLH1204 NCT02778919 (Leuprorelin) und TAK-385/CCT-101 NCT01452685 (Leuprorelin) und TAK-385/3A NCT03931915 (Leuprorelin) und Bergqvist et al., 1999 (Triptorelin) und Hornstein et al., 1995 (Nafarelin) und Hornstein et al., 1999 (Nafarelin)</p>	<p>A2 Abweichende Intervention: Für die vollständige Umsetzung der als patientenindividuellen Therapie festgelegten zVT, erwartet der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Vorlage einer Multi-Komparator-Studie, einschließlich operativer und medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten (1). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung zu Studienbeginn soll vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). Eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Auswahl von medikamentösen und operativen Behandlungsmöglichkeiten war in keiner der identifizierten Studien mit einem GnRH-Rezeptoragonisten, in denen zudem ein Placebo-Vergleichsarm enthalten ist, gegeben, ebensowenig wurde die Studienmedikation patientenindividuell vor Randomisierung zugeteilt (94-101). Im Rahmen der Studien kann somit nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden, dass für die eingeschlossenen Patientinnen die Gabe eines GnRH-Rezeptoragonisten die für sie patientenindividuell am besten geeignete Therapie dargestellt hat. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des unterschiedlichen Therapiekonzepts einer langfristigen Behandlung mit einem GnRH-Rezeptorantagonisten gegenüber einer nur kurzfristige einsetzbaren Therapie mit einem GnRH-Rezeptoragonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Bedeutung. Die Studien bilden folglich die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix bestimmte zVT nicht hinreichend sicher ab, weshalb von einer Durchführung eines indirekten Vergleichs unter Verwendung von Studien mit GnRH-Rezeptoragonisten und Placebo abgesehen wird.</p>

Studien mit Bestandteilen der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	<p>A7 Kürzere Studiendauer (Gesamtstudiendauer kürzer oder verkürzter relevanter Studienarm, z.B. Placebo-Kontrollarm)</p> <p>In mehreren identifizierten Studien mit einem GnRH-Agonisten, in denen außerdem ein Placebo-Vergleichsarm enthalten ist, lag zudem die Gesamtstudiendauer unterhalb von 24 Wochen (94, 102) oder relevante Studienarme, wie der Placebo-Arm umfassten nur einen Betrachtungszeitraum von 12 Wochen (95-97, 100). Somit wurde die für den Studieneinschluss vorausgesetzte Bedingung eines Betrachtungszeitraums von mindestens 24 Wochen nicht getroffen.</p> <p>A1 Abweichende Patientenpopulation</p> <p>GnRH-Rezeptoragonisten sind gemäß der jeweiligen Fachinformationen zugelassen bei symptomatischer, laparoskopisch gesicherter Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien der identifizierten Studien mit GnRH-Rezeptoragonisten und Placebo geht nicht eindeutig hervor, ob die eingeschlossenen Patientinnen die Patientenpopulation gemäß Fachinformation adäquat reflektieren.</p>
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	

Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 2 sind zudem grundsätzlich, so wie auch die Erweiterungsstudie EDELWEISS 6, aufgrund eines zusätzlichen Studienarms mit Linzagolix in der Dosierung 75 mg, für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) geeignet. In der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche konnten jedoch ebenfalls keine Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden, die über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) mit den Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 2 oder EDELWEISS 6 indirekt verglichen werden können. In Tabelle 4-108 werden vorliegende Ausschlussgründe für Studien im Anwendungsgebiet näher erläutert, welche einer adäquaten Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) für die vorliegende Nutzenbewertung widersprechen.

Tabelle 4-108: Studien, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche (mit Brückenkomparator Linzagolix 75 mg)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studien mit einer Intervention bestehend aus einem GnRH-Rezeptoragonisten gemäß zVT und einem Linzagolix (75 mg)-Studienarm	
KLH1204 NCT02778919 (Leuprorelin)	<p>A2 Abweichende Intervention</p> <p>Für die vollständige Umsetzung der als patientenindividuellen Therapie festgelegten zVT, erwartet der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Vorlage einer Multi-Komparator-Studie, einschließlich operativer und medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten (1). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung zu Studienbeginn soll vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen (1). Eine</p>

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	<p>patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Auswahl von medikamentösen und operativen Behandlungsmöglichkeiten war in in der Studie KLH1204 nicht gegeben, ebensowenig wurde die Studienmedikation patientenindividuell vor Randomisierung zugeteilt (97). Im Rahmen der Studien kann somit nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden, dass für die eingeschlossenen Patientinnen die Gabe von Leuprorelin die für sie patientenindividuell am besten geeignete Therapie dargestellt hat. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des unterschiedlichen Therapiekonzepts einer langfristigen Behandlung mit einem GnRH-Rezeptorantagonisten gegenüber einer nur kurzfristige einsetzbaren Therapie mit einem GnRH-Rezeptoragonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Bedeutung. Ein indirekter Vergleich mit der Studie KLH1204 kann folglich die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linzagolix bestimmte zVT nicht hinreichend sicher abbilden, weshalb von einer Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) abgesehen wird.</p> <p>A1 Abweichende Patientenpopulation</p> <p>Der GnRH-Rezeptoragonist Leuprorelin ist gemäß Fachinformation zugelassen bei symptomatischer, laparoskopisch gesicherter Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KLH1204 geht nicht eindeutig hervor, ob die eingeschlossenen Patientinnen die Patientenpopulation gemäß Fachinformation adäquat reflektieren.</p>
<p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mg: Milligramm.; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend. Es konnten keine Studien identifiziert werden, welche sich für einen indirekten Vergleich von Linzagolix gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT eignen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT, eine patientenindividuelle Therapie bestehend aus medikamentösen und operativen Behandlungen, adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet.

Die zulassungsbegründende, Placebo-kontrollierte Studie EDELWEISS 3 wird in der vorliegenden Bewertung dennoch als relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix auf Basis der erhobenen Wirksamkeits- und Sicherheits-Endpunkte erachtet und entsprechend dargestellt und bewertet.

Die Studie EDELWEISS 6 stellt die Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 3 dar. Da die Studie EDELWEISS 6 keine geeignete, direkt vergleichende Kontrollgruppe gegenüber der zulassungsrelevanten Dosierung von Linzagolix aufweist, d. h. keine fortlaufende Placebo-Kontrolle umfasst, wird diese Studie nicht zur Darlegung des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogen. Die Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt im vorliegenden Dossier rein deskriptiv als ergänzende Information zur weiterführenden Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix über 12 Monate. Die ebenfalls zulassungsbegründende Studie EDELWEISS 2 wird aufgrund der vorzeitigen Beendigung und dadurch unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in den Studienarmen sowie einer rein deskriptiven Analyse der Sicherheitsendpunkte im Studienbericht ebenfalls nicht direkt zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogen. Die Darstellung im vorliegenden Dossier erfolgt ebenfalls ergänzend und rein deskriptiv, um eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

Studienqualität und Evidenzstufe

Die Studie EDELWEISS 3 ist eine prospektive, randomisierte, parallele, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen.

Die Studie entspricht gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Die methodische Qualität der Studie wurde gemäß G-BA-Vorlagen anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und als hoch bewertet. Die Zuteilung der Patientinnen erfolgte mittels IWRS anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Patientinnen und behandelnde bzw.

weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend valider und adäquater Methoden sowie gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan im FAS bzw. SAF erhoben und ausgewertet. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte, die einen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial oder für eine ergebnisabhängige Berichterstattung liefern würden, vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie EDELWEISS 3 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

Die Studie EDELWEISS 3 wurde in den USA und Europa durchgeführt. Die Behandlung von Patientinnen mit Endometriose kann zwar im internationalen Kontext in Abhängigkeit der jeweils zugelassenen Arzneimittel leicht variieren, ist aber weitestgehend vergleichbar, da als grundlegender Ansatz der Endometriosetherapie eine patientenindividuelle Therapieentscheidung medikamentöser Therapien und chirurgischer Eingriffe Konsens ist und auch grundsätzlich auf sich entsprechende Substanzklassen zurückgegriffen wird. Hierdurch sind sowohl Vortherapien als auch Begleitmedikationen der EDELWEISS 3 Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, ebenso wie die demografische Zusammensetzung der Patientenpopulation.

In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogene Studie eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Validität der Endpunkte

Die Validität der im vorgelegten Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. Für die Nutzenbewertung von Linzagolix wurden patientenrelevante Endpunkte hinsichtlich Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Eine weitere Darstellung der Operationalisierungen und Validität der zum Nachweis des medizinischen Nutzens von Linzagolix herangezogenen Endpunkte der Studie EDELWEISS 3 findet sich in der Beschreibung der Methodik des vorliegenden Nutzendossiers (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Morbidität

Die Endometriose führt aufgrund ihres chronischen, oft fortschreitenden und entzündlichen Krankheitsverlaufs zu zahlreichen Symptomen bei erkrankten Patientinnen. Zur Darstellung der Morbidität wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Reduktion der Dysmenorrhoe*, *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen*, *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes*, *Reduktion der Dyschezie*, *Reduktion der Dyspareunie*, *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen*, *EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)*, *PGI-Fragebogen*, *PSIQ/SSIQ*, *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* und *EQ-5D VAS* erhoben und zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogen.

Zu den häufigsten Symptomen der Endometriose zählt die Dysmenorrhoe. Die Dysmenorrhoe tritt als krampfartiger uteriner Schmerz während der Menstruation auf und ist oftmals bis zu 72 Stunden anhaltend (26, 27). Bei der *Reduktion der Dysmenorrhoe* handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Die Patientinnen gaben ihr tägliches Schmerzempfinden mittels der VRS im eDiary an. Die VRS ist ein standardisiertes und einfach handzuhabendes Instrument zur Erfassung von Schmerzen. In der Literatur gilt die Verwendung einer VRS als geeignetes

Instrument zur menstruellen Schmerzmessung und findet Anwendung in klinischen Studien zur Endometriose (29). Zudem weist die Verwendung einer VRS eine signifikante Korrelation mit der Messung anhand der NRS auf (29). Die Schmerzmessung mittels NRS ist in vielen therapeutischen Gebieten verbreitet und wurde bereits in einer ähnlichen Indikation vom G-BA als valide eingestuft (28).

Neben der Dysmenorrhoe, die während der Menstruation auftritt, leiden Patientinnen mit Endometriose auch an nicht-menstruellen Beckenschmerzen, d. h. Beckenschmerzen an Tagen ohne uterine Blutungen. Schmerzbedingte Symptome beeinträchtigen die Alltagsaktivitäten und die körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen stark (15). Die *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wurde äquivalent zur *Reduktion der Dysmenorrhoe* anhand einer VRS erhoben, wobei die VRS neben der Bewertung von blutungsbedingten Schmerzen auch für die Schmerzmessung im Allgemeinen validiert ist (32).

Die Bestimmung der für die Responderanalysen der Endpunkte *Reduktion der Dysmenorrhoe* und *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* heranzuziehenden MID erfolgte gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll. Die entsprechenden MID betragen mehr als 15 % der Skalenspannweite und übersteigen somit die vom IQWiG als minimal angeforderte Relevanzschwelle für präspezifizierte Responderanalysen (30).

Die *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* setzt sich in der Studie EDELWEISS 3 aus Angaben zu der Dysmenorrhoe und den nicht-menstruellen Beckenschmerzen zusammen. An Endometriose erkrankte Patientinnen leiden oftmals unabhängig von der Phase ihres Zyklus an Schmerzen. Schmerzen gehören zu den Leitsymptomen der Endometriose und haben einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen (19). Die Studienteilnehmerinnen haben täglich den Beckenschmerz in einem eDiary anhand einer NRS angegeben. Der G-BA hat bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren wie vorbenannt die Verwendung der NRS als valides Messinstrument eingestuft und zur Nutzenbewertung herangezogen (28).

Zu den Leitsymptomen der Endometriose gehört neben den Schmerzen auch die Dyschezie (19). Unter der Dyschezie versteht man eine Störung der Stuhlentleerung (Defäkation). Patientinnen, die unter der Dyschezie leiden, haben oftmals Schmerzen bei der Defäkation. Auch bei der *Reduktion der Dyschezie* handelt es sich um einen patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkt, bei welchem täglich die Schwere der Dyschezie anhand der NRS festgehalten wurde. Folglich sind auch die Analysen zur Reduktion der Dyschezie, als einem Schmerz-assoziiertem Endpunkt, als valide anzusehen.

Auch die Dyspareunie gehört zu den Leitsymptomen der Endometriose (19). Patientinnen mit Dyspareunie leiden an oft brennenden oder krampfartigen Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs (35). Die Einschränkung im Sexualverhalten der Patientinnen aufgrund der Dyspareunie hat weitreichenden Einfluss auf die Beziehungen, psychische Gesundheit und die Lebensqualität der Betroffenen (16, 36). Da die *Reduktion der Dyspareunie*, wie auch die Endpunkte *Reduktion der Dysmenorrhoe* und *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen*, über eine VRS ermittelt wurde, kann entsprechend von einem validen Instrument zur Messung der Dyspareunie, als ebenfalls Schmerz-assoziiertem Endpunkt, ausgegangen werden.

Bei vielen von Endometriose betroffenen Patientinnen ist jeder Tag mit Menstruationsblutung mit starken Schmerzen verbunden (siehe auch Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe*). Für die Patientinnen bedeutet die Regelblutung häufig eine Beeinträchtigung im Alltag (41). Insgesamt ist die Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen von großer Bewandnis für die Patientinnen, denn jeder Tag mit Blutungen, auch unabhängig vom Schweregrad, mindert das Wohlbefinden und beeinträchtigt den Alltag. So haben auch leichtere Blutungen oder Schmierblutungen Einfluss auf die Kleidungswahl der Frauen oder verhindern das Ausüben von sportlichen Aktivitäten. Demnach ist die Reduktion der Blutungstage aus obigen Gründen ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der Endometriose. Bei der *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt. Die Patientinnen bewerteten täglich, ob eine Blutung stattgefunden hat und wie stark diese ausgeprägt ist. Die Fragen zu den uterinen Blutungen wurden im eDiary beantwortet. Eine abschließende Bewertung der Validität für die Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen sind aufgrund des Fehlens eines spezifischen Messinstruments nicht möglich. Gleichwohl wird davon ausgegangen, dass die patientenberichtete Bewertung und Erfassung eine valide Datenbasis darstellt, die eine Bewertung dieser Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung ermöglicht.

Der *EHP-30 Fragebogen* ist ein mit Hilfe von Endometriose-erkrankten Frauen entwickelter Fragebogen zur Erfassung der Schmerzen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (42, 43). Zur Überprüfung der Validität wurden die Domänen des EHP-30 mit den entsprechenden Domänen des bereits validierten und vielfach eingesetzten SF-36 verglichen. Es konnte eine hohe Korrelation zwischen den beiden Fragebögen für alle verglichenen Domänen festgestellt werden (43). Demnach ist der EHP-30 ein valides Instrument für die Erhebung von Schmerzen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Endometriose (44). Aufgrund der krankheitsspezifischen Entwicklung des Instruments und der Vergleichbarkeit mit dem SF-36, der bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen als geeignetes Instrument eingeordnet wurde, ist beim *EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomänen)* von einem validen Instrument zur Bewertung der Endometriose-bedingten Schmerzen auszugehen.

Bei dem *Patient Global Impression (PGI)-Fragebogen* handelt es sich um einen einfachen, direkten und leicht zu handhabenden globalen Index, der zur Evaluation des Ansprechens einer Erkrankung auf eine Therapie verwendet wird. In der Studie EDELWEISS 3 wurde sowohl der *Patient Global Impression of Change (PGIC)-Fragebogen*, als auch der *Patient Global Impression of Severity – monthly recall (mPGIS)-Fragebogen* verwendet, um die Einschätzung der Patientinnen zur Veränderung ihrer Endometriose-bedingten Symptome im Vergleich zur Situation vor Erhalt der Studienmedikation zu erheben. Der PGIC ist ein in verschiedenen Anwendungsgebieten validiertes Erhebungsinstrument und wird in klinischen Studien regelmäßig zur Erfassung der Veränderung des Gesundheitszustands von Patienten eingesetzt (49, 50). Die Responsekriterien für die Analysen zum PGIC und mPGIS übersteigen die vom IQWiG mindestens geforderte MID von 15 % der Skalenspannweite (30). In der Vergangenheit hat der G-BA das Instrument PGIC bereits als hinreichend valide betrachtet und für die Bewertung eines Zusatznutzens berücksichtigt (46, 51). Auch der PGIS wurde bereits als valide

eingestuft und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (51). Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *PGI-Fragebogen* gegeben.

Die *Physician Surgery Intention Question* (PSIQ) ermöglicht die Bewertung der Wahrscheinlichkeit, dass das medizinische Fachpersonal bei anhaltenden Symptomen eine Operation im Zusammenhang mit Endometriose empfiehlt. Mittels der *Subject Surgery Intention Question* (SSIQ) wird die Wahrscheinlichkeit bewertet, dass eine Patientin bei anhaltenden Symptomen der Endometriose eine Operation in Betracht zieht. Aufgrund der Möglichkeit eines Fertilitätsverlustes, Rückfällen oder des Auftretens unerwünschter Ereignisse ist die Entscheidung für einen operativen Eingriff zur symptomatischen Behandlung der Endometriose mit potenziell weitreichenden Folgen für die Patientin verbunden. Es handelt sich bei der PSIQ/SSIQ um die vom medizinischen Fachpersonal bzw. von der Patientin selbst berichteten Einschätzung für die Wahrscheinlichkeit einer Operation zur Behandlung der Endometriose. Es wird davon ausgegangen, dass die vom medizinischen Fachpersonal und patientenberichtete Bewertung und Erfassung eine valide Datenbasis darstellt, die eine Bewertung dieser Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung ermöglicht.

Das Instrument *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) ist ein generischer, standardisierter Fragebogen zur Messung der psychischen und physischen Gesundheit, der von dem *National Institute of Health* (NIH) zur Selbstanwendung entwickelt wurde (57). Der PROMIS besteht aus mehreren Fragebögen, die für die Erfassung verschiedener Symptome in unterschiedlichen Anwendungsgebieten genutzt werden. In diesem Nutzen-dossier werden die Ergebnisse zum *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* dargestellt (57). Der PROMIS Fragebogen ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Messung verschiedener Symptome. Fragenbögen des PROMIS als auch die Erhebung der Fatigue mittels eines PROMIS Fragebogens (*PROMIS Fatigue – Short Form 8a*) wurde bereits in der Vergangenheit als valide eingestuft und für die Nutzenbewertung herangezogen (58-60). Zudem konnte in einer Validierungsstudie gezeigt werden, dass der *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* eine gute Reliabilität und Validität in der Indikation Endometriose aufweist (61). Aufgrund der indikationsspezifischen Validierung ist beim *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* von einem geeigneten und validen Instrument auszugehen.

Der EQ-5D ist ein etabliertes, standardisiertes, krankheitsübergreifendes und validiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands (62-64). Die Ergebnisse zum EQ-5D VAS wurden bereits in einem ähnlichen Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung herangezogen. Zudem hat der G-BA bereits in zahlreichen anderen Nutzenbewertungsverfahren den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zur Nutzenbewertung berücksichtigt. Folglich ist die Validität der Analysen für den Endpunkt *EQ-5D VAS* gegeben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endometriose geht mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* und *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* erhoben und zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogen. Der Endpunkt *Gesundheitsbezogene*

Produktivität wird ergänzend im Ergebnisteils des vorliegenden Nutzendossiers berichtet (vgl.4.3.1.3). Zwar handelt es sich bei der *Gesundheitsbezogenen Produktivität* ebenfalls um einen patientenrelevanten Endpunkt, jedoch war dieser aufgrund einer Unterteilung der Patientenpopulation nicht dem ITT-Prinzip entsprechend präspezifiziert (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2) und wird folglich nicht zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogen.

Die durch die Endometriose bedingten Symptome bedeuten für die betroffenen Frauen oft eine Einschränkung ihres Alltags (19). Als Folge der Schmerzen (insbesondere Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen) als auch der Dyschezie und Dyspareunie haben Patientinnen ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte Alltagsaktivität oder einer vollkommenen sozialen Isolation (31). Der Endpunkt *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* bildet einen Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine Selbsteinschätzung der Patientinnen anhand einer NRS unmittelbar ab. Wie bereits berichtet, ist die NRS ein geeignetes Instrument zur Bewertung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Endometriose (33). Folglich hat auch der G-BA bereits in anderen Nutzenbewertungen die Verwendung einer NRS als hinreichend valide eingestuft und für die Nutzenbewertung herangezogen (28).

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen direkt abzubilden, wurde in der Studie EDELWEISS 3 außerdem der für die Endometriose entwickelte EHP-30 Fragebogen verwendet (42). Es konnte eine hohe Validität des Instruments festgestellt werden, welche auch auf die Funktionsdomänen zutrifft (43, 44). Zudem wurde eine hohe Korrelation mit dem SF-36 festgestellt, welcher bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde (43). Insgesamt handelt es sich bei dem *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* um ein valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit und Verträglichkeit

Zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit von Linzagolix wurden die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* sowie ergänzend der klinisch relevante Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* erhoben und berichtet.

Unerwünschte Ereignisse wurden in eCRFs erfasst. Die Einteilung der UE nach Schweregrad erfolgte gemäß Studienprotokoll anhand präspezifizierter Kriterien. Die Bezeichnung der Art der UE erfolgte gemäß MedRA Version 23.0 nach SOC und PT. Die Dokumentation der UE erfolgte demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) und entspricht internationalen Standards (68). Gemäß VerFO des G-BA gilt die Verringerung von Nebenwirkungen als patientenrelevant und wird zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (22).

In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogenen Studien und die erhobenen Endpunkte eine hohe Aussagekraft und Ergebnis-sicherheit.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Linzagolix (Yselty®) ist zur Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, zugelassen. Die symptomatische Endometriose stellt eine chronische, hormonabhängige und dauerhaft behandlungsbedürftige Erkrankung mit sehr individueller Krankheitsausprägung und Prognose dar (18). 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 (19, 20). Durch seine antagonistische Wirkung am GnRH-Rezeptor bietet Linzagolix eine kausal wirksame, medikamentöse Therapie, die zielgerichtet einen bedeutsamen hormonellen Treiber in der Pathophysiologie der Endometriose adressiert und daher für betroffene Frauen eine besonders vielversprechende, effektive und langfristig einsetzbare Behandlungsmöglichkeit bei Vorliegen einer vortherapierten Endometriose darstellt (21).

Aufgrund der unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten der Endometriose liefert der in der zulassungsrelevanten Studie EDELWEISS 3 untersuchte Vergleich mit Placebo relevante Evidenz gegenüber einer nach wie vor vorkommenden fehlenden adäquaten Therapieoption. Der Auslass einer aktiven Therapie in der vorliegenden stets behandlungsbedürftigen Indikation stellt jedoch keine adäquate Option als zVT dar (1).

Daher wird basierend auf den Ergebnissen der Studie EDELWEISS 3 nachfolgend kein formaler Zusatznutzen abgeleitet. Gleichwohl wird die vorliegende Evidenz gegenüber Placebo supportiv herangezogen, um das Ausmaß des Behandlungsvorteils (medizinischer Nutzen) von Linzagolix zu bewerten (siehe Tabelle 4-120).

Tabelle 4-120: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die EDELWEISS 3 einschließlich Ableitung des medizinischen Nutzens

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
IV. Morbidität			
Reduktion der Dysmenorrhoe			erheblich
Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der Dysmenorrhoe	Monat 3	RR: 2,88 [2,16; 3,85] p<0,0001	erheblich
	Monat 6	RR: 3,78 [2,74; 5,21] p<0,0001	
Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen			erheblich
Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen	Monat 3	RR: 1,47 [1,11; 1,94] p=0,0026	erheblich
	Monat 6	RR: 1,37 [1,09; 1,73] p=0,0024	
Reduktion des Gesamtbeckeschmerzes			gering
Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -1,19 [-1,70; -0,68] p<0,0001 Hedges' g: -0,52 [-0,74; -0,29]	gering
Reduktion der Dyschezie			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Veränderung der Dyschezie im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -0,57 [-1,01; -0,14] p=0,0098 Hedges' g: -0,29 [-0,51; -0,07]	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Reduktion der Dyspareunie			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Veränderung der Dyspareunie im Vergleich zum Ausgangswert ^a	Monat 6	LSMD: -0,20 [-0,46; 0,07] p=0,184	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen			beträchtlich
Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen	Monat 6	Rate Ratio: 0,38 [0,29; 0,51] p<0,0001	beträchtlich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)			erheblich
Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -16,15 [-20,68; -11,62] <0,0001 Hedges' g: -0,83 [-1,07; -0,58]	erheblich
PGI Fragebogen			beträchtlich
Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten	Monat 6	RR: 2,10 [1,67; 2,64] p<0,0001	erheblich
Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mPGIS	Monat 6	RR: 1,22 [1,05; 1,41] p=0,0005	gering
PROMIS Fatigue – Short Form 6a			gering
Veränderung im PROMIS Fatigue – Short Form 6a im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -2,70 [-4,04; -1,37] p<0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,70; -0,23]	gering
PSIQ/SSIQ			gering
PSIQ ^a	Monat 6	LSMD: -0,7 [-1,3; -0,1] 0,017	gering
SSIQ ^a	Monat 6	LSMD: -0,9 [-1,6; -0,2] 0,005	
EQ-5D VAS			gering
Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: 9,22 [4,27; 14,17] p=0,0003 Hedges' g: 0,43 [0,20; 0,66]	gering
V. Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags			gering
Veränderung in der Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags im Vergleich zum Ausgangswert	Monat 6	LSMD: -1,06 [-1,56; -0,56] p<0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,69; -0,25]	gering
EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)			gering bis beträchtlich
Kontrolle und Hilfslosigkeit	Monat 6	LSMD: -15,75 [-21,21; -10,30] p<0,0001 Hedges' g: -0,67 [-0,91; -0,43]	beträchtlich
Emotionales Wohlbefinden	Monat 6	LSMD: -9,50 [-14,56; -4,45] p=0,0003 Hedges' g: -0,44 [-0,67; -0,20]	gering
Soziale Unterstützung	Monat 6	LSMD: -12,14 [-17,38; -6,90] p<0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,77; -0,30]	beträchtlich
Selbstbild	Monat 6	LSMD: -11,13 [-16,45; -5,81] p<0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,72; -0,25]	gering

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierungen	Zeitpunkt	Behandlungseffekt: Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
<i>Sexuelle Beziehung</i>	Monat 6	LSMD: -6,42 [-12,63; -0,21] p=0,0427 Hedges' g: -0,26 [-0,51; -0,01]	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen
VI. Sicherheit			
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>			kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
<i>Jegliche UE</i>	Monat 6	RR: 1,21 [0,98; 1,50] p=0,0757	kein zusätzlicher medizinischer Nutzen / größerer Schaden
<i>Schwere UE</i>	Monat 6	RR: 1,50 [0,25; 8,86] p=0,6527	
<i>Schwerwiegende UE</i>	Monat 6	RR: 5,00 [0,24; 103,34] p=0,1567	
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>	Monat 6	RR: 1,25 [0,34; 4,57] p=0,7357	
<p>a: Basierend auf den Analysen des CSR ist das 97,5 %-KI angegeben.</p> <p>Ergebnisse zur Wirksamkeit beruhen auf dem FAS. Ergebnisse zur Sicherheit beruhen auf dem SAF. Ein RR > 1 zeigt bei Wirksamkeitseindpunkten einen Vorteil Linzagolix an. Bei Sicherheitseindpunkten zeigt ein RR < 1 einen Vorteil für Linzagolix an.</p> <p>Abkürzungen: CSR: <i>Clinical Study Report</i>; EHP-30: <i>Endometriosis Health Profile–30</i>; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensionen visuelle Analogskala; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; mPGIS: <i>Patient Global Impression of Severity – monthly recall</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PROMIS: <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System</i>; PSIQ: <i>Physician Surgery Intention Question</i>; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>; SSIQ: <i>Subject Surgery Intention Question</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: (2, 17)</p>			

Morbidität

Reduktion der Dysmenorrhoe

Langandauernde uterine Schmerzen bzw. Regelschmerzen (Dysmenorrhoe) gehören zu den häufigsten Schmerzsymptomen in Zusammenhang mit der Endometriose. Die Behandlung mit Linzagolix führt zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Dysmenorrhoe in erheblichem Ausmaß. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und nimmt über die Behandlungsdauer weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 erreichten bereits zu Monat 3 72 % der Patientinnen im Behandlungsarm mit Linzagolix gegenüber 25 % der Patientinnen im Kontrollarm eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe. Zu Monat 6 nahm der Anteil der Responder im Linzagolix-Arm weiter zu auf 77 %, während er im Kontrollarm auf 20 % absank, der Behandlungseffekt verstärkte sich also über die Zeit. In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 erreichten innerhalb von 12 Monaten seit Behandlungsbeginn sogar 91 % der Patientinnen, die mit Linzagolix behandelt wurden, eine klinisch relevante Reduktion der Dysmenorrhoe. Somit erlebten fast alle Patientinnen, die ein Jahr lang Linzagolix zur symptomatischen Behandlung ihrer Endometriose erhalten hatten, eine klinisch relevante Reduktion ihrer Dysmenorrhoe. Die

Signifikanz und klinische Relevanz der Reduktion der Dysmenorrhoe ist auch bei Betrachtung der weiteren Operationalisierung *Veränderung der Dysmenorrhoe im Vergleich zum Ausgangswert* gegeben (siehe Tabelle 4-31).

In der Gesamtschau lässt sich ein **erheblicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* ableiten.

Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen

Endometriose bedingte Schmerzen im Beckenbereich können nicht nur während der Blutungsphase des weiblichen Zyklus auftreten, sondern bestehen bei vielen Frauen auch als nicht-menstruelle Beckenschmerzen. Eine Behandlung mit Linzagolix erhöht den Anteil der Patientinnen, die eine klinisch relevante Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen erleben, signifikant und in erheblichem Ausmaß. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der Behandlungseffekt nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 war die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen eine klinisch relevante Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen spürten zu Monat 3 bzw. Monat 6 bei Behandlung mit Linzagolix signifikant 1,4- bis 1,5-fach höher als im Kontrollarm. Der Anteil der Patientinnen mit klinisch relevanter Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen nahm unter Behandlung mit Linzagolix von 49 % zu Monat 3 in der Studie EDELWEISS 3 auf 68 % zu Monat 12 nach Behandlungsbeginn in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 zu. Die positiven Effekte von Linzagolix auf die Reduktion der nicht-menstruellen Beckenschmerzen ist auch bei Betrachtung der weiteren Operationalisierung *Veränderung der nicht-menstruellen Beckenschmerzen im Vergleich zum Ausgangswert* gegeben (siehe Tabelle 4-36).

In der Gesamtschau lässt sich ein **erheblicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen ableiten.

Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes

Durch den chronischen Erkrankungsverlauf der Endometriose erweitern sich zunächst zyklusabhängige Symptome zunehmend um zyklusunabhängige Symptome mit chronischem Charakter. In den für die Nutzenbewertung dargestellten Studien wurden zyklusunabhängige Schmerzen im Beckenbereich im Rahmen des Endpunktes Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes erhoben. Die Ergebnisse belegen, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Gesamtbeckenschmerzen signifikant reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung des Gesamtbeckenschmerzes im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 bewerteten die Patientinnen im Linzagolix-Arm das Ausmaß ihres Gesamtbeckenschmerzes als weniger als halb so stark wie zu Beginn der Studie. Sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 ist der Behandlungseffekt statistisch signifikant und als klinisch relevant zu bewerten. Zu Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 sank das Ausmaß des im Mittel wahrgenommenen Gesamtbeckenschmerzes unter Behandlung mit Linzagolix weiter auf ein Drittel des Schmerzniveaus vor Behandlungsbeginn ab.

In der Gesamtschau lässt sich ein **geringer medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes ableiten.

Reduktion der Dyschezie

Neben Schmerzen im Beckenbereich, gehört auch die Dyschezie zum komplexen, chronischen Symptombild der Endometriose. Die Behandlung mit Linzagolix reduziert die Dyschezie signifikant. Auch hier erfolgt der Wirkeintritt schnell und der Behandlungseffekt nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 nahmen Patientinnen unter Behandlung mit Linzagolix ihre Dyschezie als halb so ausgeprägt wie zu Beginn der Studie wahr. Zu beiden Zeitpunkten ist der Behandlungseffekt statistisch signifikant. Nach 12 Monaten Behandlung mit Linzagolix bewerteten Patientinnen in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 ihre Dyschezie um 2/3 geringer ausgeprägt als vor Behandlungsbeginn. Diese Ergebnisse unterstreichen den positiven Effekt von Linzagolix auf die Reduktion Endometriose-assoziiierter Schmerzen, auch wenn das Ausmaß des Effekts gemäß Hedges' g als nicht klinisch relevant einzustufen ist.

In der Gesamtschau lässt sich somit trotz statistisch signifikantem Vorteil **kein zusätzlicher medizinischer Nutzen** von Linzagolix für den Endpunkt Reduktion der Dyschezie ableiten.

Reduktion der Dyspareunie

International gibt etwa die Hälfte der Endometriose-Patientinnen an, im Zusammenhang mit einer Endometriose zusätzlich Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) zu haben (11). Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix eine Dyspareunie im Vergleich zum Kontrollarm numerisch reduziert und das Ausmaß der Reduktion über die Behandlungsdauer kontinuierlich zunimmt.

In der Gesamtschau lässt sich ausgehend vom positiven Trend hinsichtlich einer *Reduktion der Dyspareunie* durch Linzagolix **kein zusätzlicher medizinischer Nutzen** ableiten.

Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen

Neben der Schmerzsymptomatik geht die Endometriose mit einer Blutungssymptomatik einher, welche sich nicht nur durch starke Menstruationsblutungen, sondern auch durch eine verlängerte Blutungsdauer, Schmierblutungen oder eine Kombination der genannten Symptome äußern kann. In den dargestellten Studien wurde entsprechend die Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen untersucht. Die Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Anzahl der Blutungstage signifikant reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der Behandlungseffekt nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 nimmt die Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen unter Behandlung mit Linzagolix im Mittel von 6,6 Tagen zu Studienbeginn kontinuierlich auf 2,1 Tage zu Monat 6 ab. Die Anzahl der Blutungstage wird somit innerhalb von 3 Monaten halbiert und innerhalb von 6 Monaten um 2/3 reduziert. Im Kontrollarm reduziert sich die Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen im Mittel von 6,6 Tagen auf 5,5 Tage in Monat 6. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich damit zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Vorteil

zugunsten von Linzagolix. In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 geben die Patientinnen nach 12 Monaten Behandlung mit Linzagolix im Mittel sogar weniger als 2 Tage mit uterinen Blutungen je Zyklus an (siehe Tabelle 4-44).

In der Gesamtschau lässt sich ein **geringer medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen ableiten.

EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)

Die Endometriose-bedingten Schmerzen haben erhebliche negative Folgen auf das Leben der betroffenen Frauen und führen oft zu einer Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien, wurde zur Erfassung der Auswirkungen von Schmerzen auf die Aktivitäten der Studienteilnehmerinnen, die Schmerzdomäne des EHP-30 Fragebogens herangezogen. Aus der Erhebung geht hervor, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Schmerzen bzw. die Auswirkungen von Schmerzen auf Aktivitäten der Patientinnen signifikant und in erheblichem Ausmaß reduziert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung in der Schmerzdomäne des EHP-30 im Vergleich zum Ausgangswert* nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Auf der von 0 (bester Gesundheitszustand) bis 100 (schlechtester Gesundheitszustand) reichenden Gesamtskala der Schmerzdomäne, betrug der mittlere Behandlungsunterschied zu Monat 6 zwischen den Studienarmen 16 Skalenpunkte. Im Vergleich zum Kontrollarm war die Reduktion der Auswirkungen von Schmerzen auf die Aktivitäten der Studienteilnehmerinnen nicht nur zu Monat 6, sondern auch bereits zu Monat 3 in klinisch relevantem Ausmaß signifikant zugunsten der Behandlung mit Linzagolix. Zu Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 bewerteten die Patientinnen unter Behandlung mit Linzagolix die Auswirkungen von Schmerzen auf ihre Aktivitäten mit 11 Skalenpunkten und damit um 80 % geringer als zu Behandlungsbeginn (53 Skalenpunkte).

In der Gesamtschau lässt sich ein **erheblicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne) ableiten.

PGI Fragebogen

Der PGI ist ein valides Erhebungsinstrument und wird in klinischen Studien regelmäßig zur Erfassung der eigenen Einschätzung des Gesundheitszustands durch die Studienteilnehmer eingesetzt.

In den zur Nutzenbewertung dargelegten Studien beantworteten die Patientinnen im Rahmen des PGIC anhand einer 7-Punkte-Skala, inwieweit sich ihre Endometriose-bedingten Symptome im Vergleich zum Beginn der Studie verändert hatten. Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen ihre Endometriose-bedingten Symptome als sehr viel besser (-3 Punkte) oder viel besser (-2 Punkte) bewerten, signifikant und in erheblichem Ausmaß erhöht. Der Wirkeintritt von Linzagolix erfolgt schnell und der Anteil der Patientinnen mit einem PGIC von -3 oder -2 Punkten nimmt über die Behandlungsdauer sowohl für die Wahrnehmung „sehr viel besser“ als auch für die Wahrnehmung „sehr viel besser“ und „viel besser“ insgesamt noch weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 war zu Monat 6 die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin ihre Symptome als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ einschätzte bei Behandlung mit Linzagolix (78 % der Patientinnen) mehr als doppelt so hoch wie im Kontrollarm (37 % der Patientinnen). Der Behandlungseffekt war auch schon nach 3 Monaten statistisch signifikant. Nach 12 Monaten unter Behandlung mit Linzagolix stieg der Anteil der Patientinnen mit einer Einschätzung ihrer Symptome als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ weiter auf 86 %.

Zudem wurden die Patientinnen sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf gebeten mittels *mPGIS* ihre Endometriose-bedingten Symptome in den letzten 28-Tagen anhand einer 5-Punkte-Skala einzuschätzen. Die in diesem Dossier dargestellten Studien zeigen, dass Linzagolix die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Verbesserung um mehr als einen Punkt im *mPGIS* signifikant erhöht. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und der *Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im *mPGIS** nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

In der Studie EDELWEISS 3 war zu Monat 6 die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin ihre Symptome um ≥ 1 Punkt besser einschätzte als zu Studienbeginn im Linzagolix-Arm um 22 % größer als im Kontrollarm. Der Behandlungseffekt war auch bereits zu Monat 3 statistisch signifikant. Zu Monat 12 der Behandlung wurde für 88 % der Patientinnen, die mit Linzagolix behandelt wurden, eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im *mPGIS* dokumentiert.

In der Gesamtschau lässt sich ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *PGI* ableiten.

PROMIS Fatigue – Short Form 6a

Fatigue zählt zu den regelmäßig auftretenden und belastenden Beschwerden bei einer Erkrankung an Endometriose. Mit Hilfe des validen und regelmäßig eingesetzten Fragebogens *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* konnten die Patientinnen in den vorliegenden Studien ihre Fatigue in 6 Items auf 5-Punkte-Skalen einschätzen. Die Gesamtskalenspannweite erstreckt sich somit von 6 bis 30. Die Behandlung mit Linzagolix führt zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Fatigue. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und nimmt über die Behandlungsdauer weiter zu.

Während die Einschätzung der Fatigue durch die Patientinnen zu Beginn der Studie EDELWEISS 3 in beiden Studienarmen vergleichbar bei etwa 20 Skalenpunkten lag, war sie zu Monat 6 im Behandlungsarm mit Linzagolix im Mittel um 6,6 Punkte und im Kontrollarm im Mittel um 3,9 Punkte geringer als zur Baseline und damit unter Linzagolix statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert. Der Behandlungseffekt war bereits zu Monat 3 statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix. Zu Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 vergaben die Patientinnen unter Behandlung mit Linzagolix im Mittel nur noch 12,2 Skalenpunkte als Einschätzung ihrer Fatigue.

In der Gesamtschau lässt sich ein **geringer medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* ableiten.

PSIQ/SSIQ

Grundsätzlich kommen zur Behandlung der Endometriose alternativ zu oder in Ergänzung zu medikamentösen Behandlungsoptionen verschiedene invasive, chirurgische Behandlungen in Frage. Die Entscheidung zu einer schmerzhaften, risikobehafteten invasiven Maßnahme ist unmittelbar patientenrelevant. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien, wurden die Fragebögen PSIQ und SSIQ zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung/Inbetrachtziehung einer laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose verwendet. Die Fragebögen bestehen jeweils aus einer Frage mit einer möglichen Bewertung von 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr wahrscheinlich).

Bei der Anwendung des PSIQ wurde das medizinische Fachpersonal gefragt, wie wahrscheinlich eine Empfehlung zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose dieser Patientin ist, wenn die Symptome der Betroffenen so bleiben, wie sie sind. Die Studie EDELWEISS 3 zeigt, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung des medizinischen Fachpersonals zur laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose im Vergleich zum Kontrollarm signifikant verringert. Die Ergebnisse der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 zeigen, dass diese Empfehlungswahrscheinlichkeit bis Monat 12 der Behandlung mit Linzagolix weiter abnimmt.

Bei der Anwendung des SSIQ wurde die Patientin selbst gefragt, wie wahrscheinlich es ist, dass eine laparoskopische Operation zur Behandlung der Endometriose in Betracht gezogen wird, wenn die Symptome so bleiben, wie sie sind. Insgesamt zeigen die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Wahrscheinlichkeit, dass eine laparoskopische Operation zur Behandlung der Endometriose durch die Patientin in Betracht gezogen wird, im Vergleich zum Kontrollarm signifikant reduziert. Die *Veränderung im SSIQ im Vergleich zum Ausgangswert* hinsichtlich einer reduzierten durch die Patientin bewerteten Inbetrachtziehung einer laparoskopischen Operation zur Behandlung der Endometriose nimmt über die Behandlungsdauer zu.

In der Gesamtschau lässt sich ein **geringer medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt PSIQ/SSIQ ableiten.

EQ-5D VAS

Die *Visuelle Analog Skala* des EQ-5D wird regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren in der Kategorie Morbidität zur Bewertung des Gesundheitszustandes herangezogen. Die EQ-5D VAS umfasst 20 cm mit einer Spanne von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix den Gesundheitszustand erhoben anhand der EQ-5D VAS signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß steigert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die *Veränderung in der EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert* hinsichtlich einer Verbesserung des Gesundheitszustands nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

So lag die Einschätzung des Gesundheitszustandes zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 im Linzagolix-Arm im Mittel um 9 Skalenpunkte höher als im Kontrollarm. Der signifikante

Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix zeigte sich auch bereits zu Monat 3. Von der Baseline (Behandlungsbeginn) bis Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6, stieg die Einschätzung des Gesundheitszustandes der Patientinnen, die mit Linzagolix behandelt wurden, um 18 Skalenpunkte.

In der Gesamtschau lässt sich ein **geringer medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt EQ-5D VAS ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags

Endometriose-bedingten Schmerzen führen oft zu einer Reduktion der Alltagsaktivitäten der betroffenen Frauen. Im Rahmen der dargestellten Studien bewerteten die Studienteilnehmerinnen täglich auf einer NRS von 0 (keine Schwierigkeiten) bis 10 (Unfähigkeit zur Bewerkstelligung von Alltagsaktivitäten), ob in den letzten 24 Stunden Schwierigkeiten bei der Bewerkstelligung der täglichen Aktivitäten auftraten. Die vorgelegten Studien zeigen, dass eine Behandlung mit Linzagolix die Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß verbessert. Der Wirkeintritt erfolgt schnell und die Verringerung der Schwierigkeiten bei der Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags verbessert sich über die Behandlungsdauer weiter.

Die Patientinnen bewerteten ihre Fähigkeit zur Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 im Linzagolix-Arm im Mittel um 3 Skalenpunkte besser als zu Studienbeginn und damit einen Skalenpunkt besser als im Kontrollarm. Der signifikante Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix zeigte sich auch bereits zu Monat 3. Von der Baseline (Behandlungsbeginn) bis Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 verbesserte sich die *Bewerkstelligung der Aktivitäten des Alltags* unter Behandlung mit Linzagolix um 4 Skalenpunkte.

In der Gesamtschau lässt sich ein **geringer medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags ableiten.

EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)

Die Endometriose-bedingten Schmerzen und Blutungssymptomatik haben erhebliche negative Folgen auf das Leben der betroffenen Frauen. Sie führen oft zu einer Reduktion der Alltagsaktivitäten einschließlich beruflicher, sozialer und sportlicher Aktivitäten (12-14). Die Verringerung der Alltagsaktivitäten und die zusätzliche Verschlechterung der sozialen Funktionsfähigkeit können zu einer sozialen Isolation mit negativen Folgen für die psychische Gesundheit führen (15). Als Folge von Dyspareunie unterbrechen und/oder vermeiden viele betroffene Frauen Geschlechtsverkehr (11). Weiterhin haben Frauen mit Dyspareunie ein erhöhtes Risiko für Angstzustände und Depressionen (16), also ein stark beeinträchtigtes emotionales Wohlbefinden und Selbstbild. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden zur Erfassung der Auswirkungen von Endometriose auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Funktionsdomänen *Kontrolle und Selbstbestimmung, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung, Selbstbild* und *sexuelle Beziehung* des EHP-30 Fragebogens herangezogen. Insgesamt zeigen die Studien, dass eine Behandlung mit

Linzagolix die verschiedenen Funktionsdomänen signifikant und zum Großteil auch in klinisch relevantem Ausmaß verbessert. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Ebene der einzelnen Domänen nimmt über die Behandlungsdauer noch weiter zu.

Auf der von 0 (bester Gesundheitszustand) bis 100 (schlechtester Gesundheitszustand) reichenden Gesamtskala der jeweiligen Domänen, betrug der mittlere Behandlungsunterschied in der Studie EDELWEISS 3 zu Monat 6 zwischen den betrachteten Studienarmen für die Domäne *Kontrolle und Hilfllosigkeit* 16 Skalenpunkte und für die Domäne *Soziale Unterstützung* 12 Skalenpunkte. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich für diese Domänen damit ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in beträchtlichem Ausmaß zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix. Für die Domänen *emotionales Wohlbefinden* und *Selbstbild* ergibt sich zu Monat 6 zwischen den betrachteten Studienarmen ein Behandlungsunterschied von etwa 10 Skalenpunkten bzw. 11 Skalenpunkten. Im Vergleich zum Kontrollarm ergibt sich für diese Domänen damit ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in geringem Ausmaß zugunsten einer Behandlung mit Linzagolix. In der Domäne *sexuelle Beziehung* zeigt sich zu Monat 6 mit einem Behandlungsunterschied von 6 Skalenpunkten ebenfalls ein signifikanter Effekt zwischen den betrachteten Studienarmen. Das Ausmaß der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde von den Patientinnen zu Monat 12 der Behandlung in der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 in den jeweiligen Funktionsdomänen nochmal besser als zu Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 bewertet.

In der Gesamtschau lässt sich ein **geringer bis beträchtlicher medizinischer Nutzen** für Linzagolix für den Endpunkt EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen) ableiten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie EDELWEISS 3 traten in Bezug auf UE – Gesamtraten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten oder zuungunsten von Linzagolix auf. In den Studien EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 sind diesbezüglich keine numerischen Auffälligkeiten festzustellen.

Für die Studie EDELWEISS 3 und die Studie EDELWEISS 6 trat bei den schweren UE und schwerwiegenden UE kein PT oder SOC in Häufigkeiten von $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe auf. In der Studie EDELWEISS 2 traten keine schwerwiegenden UE auf, jedoch wurden für 2 Patientinnen (7,4 %) im Kontrollarm schwere UE dokumentiert. Bei einer Patientin wurde ein schweres Ereignis des PT Abszess an Gliedmaßen und bei einer Patientin ein schweres Ereignis des PT starke Menstruationsblutung und des PT Dysmenorrhoe festgestellt. Unter Behandlung mit Linzagolix traten in der Studie EDELWEISS 2 keine schweren UE auf.

In der Gesamtschau liegt **kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder größeren Schaden** für die Behandlung mit Linzagolix hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber einer Behandlung mit Placebo vor. Eine aktive Therapie mit Linzagolix führt somit zu keinen Sicherheitsnachteilen gegenüber dem Auslass einer aktiven Therapie, bei gleichzeitigen signifikanten Wirksamkeitsvorteilen in der Behandlung der medizinisch oder chirurgisch vorbehandelten Endometriose.

Aussagesicherheit

Die Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 sind prospektive, randomisierte, parallele, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linzagolix bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde. Die Studie EDELWEISS 3 wird im vorliegenden Dossier zur Ableitung des medizinischen Nutzens herangezogen. Ergebnisse der Studie EDELWEISS 6 werden aufgrund des Fehlens eines geeigneten Vergleichsarms und Ergebnisse der Studie EDELWEISS 2 aufgrund der vorzeitigen Beendigung und der unzureichenden Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen in den Studienarmen ausschließlich ergänzend berichtet, um eine weiterführende Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Linzagolix bis zum Monat 12 der Behandlung bzw. um eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Linzagolix zu ermöglichen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

Alle Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. Patientinnen und Prüfarzte waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben. Für die Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Für die Studie EDELWEISS 2 liegen ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, allerdings kam es in der Studie aufgrund der COVID 19 Pandemie zu einer beeinträchtigten und verzögerten Rekrutierung und einer vorzeitigen Beendigung der Studie. Das Verzerrungspotenzial wird für die beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Studie EDELWEISS 2 wird als hoch eingestuft. Die Studien EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 werden als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Die beiden Studien EDELWEISS 3 und EDELWEISS 6 wurden in den USA und Europa durchgeführt, die Studie EDELWEISS 2 in den USA und Kanada, sodass eine weitestgehend vergleichbare Versorgungssituation der Patientinnen mit Endometriose zugrundeliegt. In allen Studien war der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen zudem kaukasischer Abstammung. Zur Bewertung der Wirksamkeit von Linzagolix liegen Ergebnisse der Studie EDELWEISS 3 und ihrer Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 vor. Für sicherheitsrelevante Endpunkte sind zudem Ergebnisse der Studie EDELWEISS 2 verfügbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für die zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogenen Studien damit eine Aussagesicherheit eines Hinweises.

Gesamtschau der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Linzagolix (Yselty®) ist zur Behandlung von erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden, zugelassen.

Linzagolix ist ein oral einnehmbarer Rezeptorantagonist des GnRH und wird bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, eingesetzt. Die symptomatische Endometriose ist eine chronische,

hormonabhängige und dauerhaft behandlungsbedürftige Erkrankung mit sehr individueller Krankheitsausprägung und Prognose (18). Deshalb sollte der Therapieansatz auf eine langfristige Symptomkontrolle ausgelegt sein und patientenindividuell neben der Art und Schwere der Symptome, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde und bereits erfolgter Vortherapien insbesondere die Nebenwirkungsprofile und Sicherheitsrisiken sowie die Präferenz der betroffenen Patientinnen berücksichtigen (19, 20).

Mit Linzagolix ist nun ein weiterer GnRH-Rezeptorantagonist zur Behandlung der vortherapierten Endometriose zugelassen, welcher seit September 2024 bereits zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome auf dem deutschen Markt erhältlich ist (21). Linzagolix trägt als neuer GnRH-Rezeptorantagonist in Kombination mit einer ABT zur Sicherstellung der Verfügbarkeit einer langfristig wirksamen medikamentösen Therapieoption für alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer langfristig behandlungsbedürftigen Erkrankung und einer nur begrenzten Verfügbarkeit langfristig einsetzbarer, sicherer und wirksamer medikamentöser Therapieoptionen von großer therapeutischer Bedeutung. Linzagolix stellt somit eine relevante, dringend benötigte medikamentöse Therapiealternative zur Behandlung der vortherapierten Endometriose dar, die sicherstellt, dass insbesondere Patientinnen, die zuvor nicht mehr oder nur noch bedingt durch medikamentöse Therapien adressiert werden konnten, eine weitere langfristig einsetzbare medikamentöse Option erhalten können. Die Notwendigkeit belastender und wiederkehrender, invasiver chirurgischer Eingriffe als derzeit gängigem Behandlungsstandard kann dadurch verhindert werden.

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

Für die hier vorliegende Nutzenbewertung von Linzagolix im zu bewertenden Anwendungsgebiet, der symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose bereits zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, konnte keine Studie identifiziert werden, welche die vom G-BA bestimmte zVT, eine patientenindividuelle Therapie bestehend aus medikamentösen und operativen Behandlungen,

adäquat und umfassend in einem direkten oder indirekten Vergleich zu Linzagolix abbildet. Die zulassungsrelevante Studie EDELWEISS 3 ermöglicht durch ihren Placebo-Arm jedoch einen Vergleich mit einer in der Behandlungsrealität der Endometriose nach wie vor vorkommenden fehlenden adäquaten Therapieoption, auch wenn der Auslass einer aktiven Therapie in dieser behandlungsbedürftigen Indikation keine adäquate Option als zVT darstellt (1).

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ^a	Ausmaß des medizinischen Nutzens ^b
Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit symptomatischer Endometriose, die zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurden	Formal kein Zusatznutzen	Beträchtlicher medizinischer Nutzen
a: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. b: Ausmaß des medizinischen Nutzens gegenüber Placebo. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.		

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevantem Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-183*. 2024.
2. 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.
3. 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.
4. ObsEva S.A. *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*. Study Name: EDELWEISS 2. Stand: 28.10.2021. 2021.
5. Kissei Pharmaceutical Co. L. *Statistical Analysis Plan*. Study Number:19-OBE2109-006. Study Name: EDELWEISS 6. Version 3.0. Stand: 28.08.2023. 2023.
6. ObsEva S.A. *Statistical Analysis Plan*. Study Number:18-OBE2109-003. Study Name: EDELWEISS 3. Version 5.0. *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: 13.06.2022. 2022.
7. ObsEva S.A. *Statistical Analysis Plan EDELWEISS 2: 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: 18.05.2021. 2021.
8. ObsEva S.A. *Clinical Study Protocol - 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: 12.08.2020. 2020.
9. ObsEva S.A. *Clinical Study Protocol - A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain*. Stand: 28.08.2020. 2020.
10. ObsEva S.A. *Clinical Study Protocol and Protocol amendments EDELWEISS 2- 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: 31.08.2020. 2020.
11. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Consortium WE, et al. *The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey*. Hum Reprod. 2013;28(10):2677-85.
12. Osayande AS, Mehulic S. *Diagnosis and initial management of dysmenorrhea*. Am Fam Physician. 2014;89(5):341-6.

13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. *Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries*. Fertil Steril. 2011;96(2):366-73 e8.
14. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. *Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(1):52-7.
15. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. *The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review*. Hum Reprod Update. 2013;19(6):625-39.
16. Hill DA, Taylor CA. *Dyspareunia in Women*. Am Fam Physician. 2021;103(10):597-604.
17. Theramex Ireland Limited. *Post hoc Analysen zu EDELWEISS 3*. 2024.
18. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. *Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations*. Lancet. 2021;397(10276):839-52.
19. 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>.
20. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. *Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis*. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(11):666-82.
21. European Medicines Agency (EMA). *Yselty® EPAR-Produktinformation*, Stand: November 2024. Abgerufen am 29.11.2024.
22. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B3 in Kraft getreten am 19. November 2024*. Abgerufen am 24.09.2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3559/VerfO_2024-06-20_iK_2024-08-29.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). *Anlagen zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*. Version vom 16.12.2021. Abgerufen am 26.09.2024. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.
24. ObsEva S.A. *A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain*. Study Name: EDELWEISS 5. Stand: 29.10.2021. 2021.
25. Saavalainen L, But A, Tiitinen A, Harkki P, Gissler M, Haukka J, et al. *Mortality of midlife women with surgically verified endometriosis-a cohort study including 2.5 million person-years of observation*. Hum Reprod. 2019;34(8):1576-86.
26. McKenna KA, Fogleman CD. *Dysmenorrhea*. Am Fam Physician. 2021;104(2):164-70.
27. Barcikowska Z, Rajkowska-Labon E, Grzybowska ME, Hansdorfer-Korzon R, Zorena K. *Inflammatory Markers in Dysmenorrhea and Therapeutic Options*. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(4).
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (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/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom)*. Abgerufen am 9.10.2024. <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

- 8263/2022-02-17 AM-RL-XII Relugolix-Estradiol Norethisteronacetat-D-721 TrG.pdf.
29. Ameade EPK. *Menstrual Pain Assessment: Comparing Verbal Rating Scale (VRS) with Numerical Rating Scales (NRS) as Pain Measurement Tools*. International Journal of Women's Health and Wellness. 2016;2(1).
 30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden*. Abgerufen am 11.10.2024. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
 31. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. *The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing*. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(13).
 32. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. *Validity of four pain intensity rating scales*. Pain. 2011;152(10):2399-404.
 33. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. *Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale?* Hum Reprod Update. 2015;21(1):136-52.
 34. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. *The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis*. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(25):446-55; quiz 56.
 35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Endometriose*. Abgerufen am 10.10.2024. <https://www.gesundheitsinformation.de/endometriose.html#:~:text=Das%20Hauptsymptom%20einer%20Endometriose%20sind,R%C3%BCcken%20und%20die%20Beine%20ausstrahlen>.
 36. Yong PJ. *Deep Dyspareunia in Endometriosis: A Proposed Framework Based on Pain Mechanisms and Genito-Pelvic Pain Penetration Disorder*. Sex Med Rev. 2017;5(4):495-507.
 37. Nelson AL, Ritchie JJ. *Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention*. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(1):97 e1- e6.
 38. Renner S. *Endometriose: Ätiologie, Diagnostik, Therapie*. 2013.
 39. Mechsner S. *Endometrioseschmerz beherrschen - Stufenschema und klinische Erfahrungen*. Der Schmerz. 2021(3).
 40. Onkopedia. *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. Abgerufen am 17.10.2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html>.
 41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Expertise zum Thema: Endometriose*. Abgerufen am 11.10.2024. https://www.iqwig.de/download/p06-01_abschlussbericht_expertise_zum_thema_endometriose.pdf.
 42. Jones GL, Budds K, Taylor F, Musson D, Raymer J, Churchman D, et al. *A systematic review to determine use of the Endometriosis Health Profiles to measure quality of life outcomes in women with endometriosis*. Hum Reprod Update. 2024;30(2):186-214.
 43. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. *Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30*. Qual Life Res. 2004;13(3):705-13.
 44. Nicolas-Boluda A, Oppenheimer A, Bouaziz J, Fauconnier A. *Patient-Reported Outcome Measures in Endometriosis*. J Clin Med. 2021;10(21).
 45. 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) Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre. Abgerufen am 9.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10792/2024-09-19_AM-RL-XII_Omaveloxolon_D-1049_TrG.pdf.*
46. 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) Momelotinib (Myelofibrose). Abgerufen am 9.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10738/2024-08-15_AM-RL-XII_Momelotinib_D-1040_TrG.pdf.*
47. Sozialgesetzbuch. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen. Abgerufen am 10.10.2024. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.*
48. 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) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+). Abgerufen am 9.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10742/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_TrG.pdf.*
49. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. *Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. RMD Open. 2015;1(1):e000146.*
50. Rhatigan K, Hirons B, Kesavan H, Turner RD, Ebelthite C, Hull JH, et al. *Patient Global Impression of Severity Scale in Chronic Cough: Validation and Formulation of Symptom Severity Categories. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(12):3706-12 e1.*
51. 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) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). Abgerufen am 9.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9828/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_TrG.pdf.*
52. Gemeinsamer Bundesausschluss (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.*
53. 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.
54. Krishnakumar S, Tambe P. *Entry complications in laparoscopic surgery.* J Gynecol Endosc Surg. 2009;1(1):4-11.
 55. Villines Z. *What is laparoscopic surgery for endometriosis?* 2022(13.09.2024).
 56. 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.
 57. National Institutes of Health (NIH). *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS).* Abgerufen am 10.10.2024. <https://commonfund.nih.gov/promis/index>.
 58. 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) Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit Miglustat).* Abgerufen am 9.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10198/2024-02-01_AM-RL-XII_Cipaglucosidase-alfa_D-964_TrG.pdf.
 59. 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) Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)).* Abgerufen am 9.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf.
 60. 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) Fezolinetant (Vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert).* Abgerufen am 9.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10704/2024-08-01_AM-RL-XII_Fezolinetant_D-1035_TrG.pdf.
 61. Pokrzywinski R, Soliman AM, Surrey E, Snabes MC, Coyne KS. *Psychometric assessment of the PROMIS Fatigue Short Form 6a in women with moderate-to-severe endometriosis-associated pain.* J Patient Rep Outcomes. 2020;4(1):86.
 62. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument.* Abgerufen am 28.09.2024. <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
 63. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D).* Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-9.
 64. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
 65. De Sanctis VS, A.; Elsedfy, H.; Soliman, N.; Elalaily, R.; Kholy, M. *Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different countries.* 2016.
 66. Pokrzywinski RM, Soliman AM, Chen J, Snabes MC, Agarwal SK, Coddington C, et al. *Psychometric assessment of the health-related productivity questionnaire (HRPQ)*

- among women with endometriosis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020;20(5):531-9.*
67. Kumar RN, Hass SL, Li JZ, Nickens DJ, Daenzer CL, Wathen LK. *Validation of the Health-Related Productivity Questionnaire Diary (HRPQ-D) on a sample of patients with infectious mononucleosis: results from a phase 1 multicenter clinical trial. J Occup Environ Med. 2003;45(8):899-907.*
68. Good Clinical Practice Network. *DIE "ICH"-GRUNDSÄTZE DER GUTEN KLINISCHEN PRAXIS, LEITLINIE ZUR GUTEN KLINISCHEN PRAXIS E6(R2).* Abgerufen am 19.09.2024. <https://ichgcp.net/de/2-the-principles-of-ich-gcp-2>.
69. Väänänen HK, Härkönen PL. *Estrogen and bone metabolism. Maturitas. 1996;23 Suppl:S65-9.*
70. Barbieri RL. *Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol. 1992;166(2):740-5.*
71. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO). *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr.* Abgerufen am 18.10.2024. https://register.awmf.org/assets/guidelines/183-0011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Osteoporose_2023-11.pdf.
72. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain.* Abgerufen am 06.11.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992846>.
73. ObsEva S.A. *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.* Abgerufen am 06.11.2024. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000283-26>.
74. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *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.* Abgerufen am 06.11.2024. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992846>.
75. ObsEva S.A. *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. - Edelweiss 3.* Abgerufen am 06.11.2024. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000283-26-FR>.
76. Donnez J, Becker C, Taylor H, Carmona Herrera F, Donnez O, Horne A, et al. *Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, Phase 3 study (EDELWEISS 3).* Hum Reprod. 2024;39(6):1208-21.
77. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 6).* Abgerufen am 06.11.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335591?term=19-OBE2109-006&rank=1>.
78. ObsEva S.A. *A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. (2019-002410-39).* Abgerufen am 06.11.2024. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39.
79. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-*

- associated Pain.* Abgerufen am 06.11.2024.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335591>.
80. ObsEva S.A. *A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension (EUCTR2019-002410-39-AT)*. Abgerufen am 06.11.2024.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-AT>.
81. ObsEva S.A. *A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension (EUCTR2019-002410-39-PL)*. Abgerufen am 06.11.2024.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-PL>.
82. ObsEva S.A. *A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension (EUCTR2019-002410-39-BG)*. Abgerufen am 06.11.2024.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-BG>.
83. ObsEva S.A. *A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension (EUCTR2019-002410-39-HU)*. Abgerufen am 06.11.2024.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-HU>.
84. ObsEva S.A. *A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension (EUCTR2019-002410-39-CZ)*. Abgerufen am 06.11.2024.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-CZ>.
85. ObsEva S.A. *A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension (EUCTR2019-002410-39-FR)*. Abgerufen am 06.11.2024.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-FR>.
86. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *A Phase 3 Study to Confirm the Efficacy and Safety of Linzagolix to Treat Endometriosis-associated Pain*. Abgerufen am 06.11.2024.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986944>.
87. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *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*. Abgerufen am 06.11.2024. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986944>.
88. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. *ESHRE guideline: endometriosis*. Hum Reprod Open. 2022;2022.
89. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 5)*. Abgerufen am 06.11.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04372121>
90. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain (NCT04372121)*. Abgerufen am 06.11.2024.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04372121>.
91. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, 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(10343):2267-79.
92. Kashi A, Niakan G, Ebrahimpour M, Allahqoli L, Hassanlouei B, Gitas G, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of*

- dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis*. Int J Gynaecol Obstet. 2022;156(1):124-32.
93. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. *Ethinylestradiol 20 mug/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial*. Fertil Steril. 2017;108(5):798-805.
94. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. *Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Lupron Study Group. Fertil Steril. 1990;54(3):419-27.
95. D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, Besuyen R, Lopez B, Holtkamp GM, et al. *Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study*. Hum Reprod. 2019;34(5):813-23.
96. Neurocrine Biosciences. INC. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI-56418 in Subjects with Endometriosis*. Abgerufen am 06.11.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778919>.
97. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. *Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis*. Abgerufen am 06.11.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778919>.
98. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. *Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results*. BMC Womens Health. 2021;21(1):250.
99. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. *Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis*. Fertil Steril. 1998;69(4):702-8.
100. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VL, Jr., Orwoll ES. *Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain*. Fertil Steril. 1995;63(5):955-62.
101. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. *Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis*. Fertil Steril. 1997;68(5):860-4.
102. Takeda. *Efficacy and Safety of TAK-385 in the Treatment of Endometriosis*. Abgerufen am 06.11.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01458301>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Linzagolix):ti,ab,kw	38
#2	(Yselty):ti,ab,kw	0
#3	("BG-2109" or "BG 2109" or "BG2109"):ti,ab,kw	3
#4	("KLH-2109" or "KLH 2109" or "KLH2109"):ti,ab,kw	8
#5	("OBE-2109" or "OBE 2109" or "OBE2109"):ti,ab,kw	11
#6	("3-(5-((2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy)-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1H-thieno(3,4-d)pyrimidine-5-carboxylic acid"):ti,ab,kw	0
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	54
#8	MeSH descriptor: [Endometriosis] explode all trees	1287
#9	(endometrios*):ti,ab,kw	3242
#10	(endometriom*):ti,ab,kw	417
#11	(adenomyos*):ti,ab,kw	451
#12	#8 or #9 or #10 or #11	3645
#13	#7 and #12	27

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ti,ab(Linzagolix)	34
S2	ti,ab(Yselty)	1
S3	ti,ab("BG-2109" or "BG 2109" or "BG2109")	0
S4	ti,ab("KLH-2109" or "KLH 2109" or "KLH2109")	2
S5	ti,ab("OBE-2109" or "OBE 2109" or "OBE2109")	2
S6	ti,ab("3-(5-((2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy)-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1H-thieno(3,4-d)pyrimidine-5-carboxylic acid")	0
S7	S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	36

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S8	MESH.EXACT.EXPLODE("Endometriosis")	26968
S9	ti,ab(endometriosis*)	30245
S10	ti,ab(endometriom*)	3249
S11	ti,ab(adenomyos*)	3999
S12	S11 OR S10 OR S9 OR S8	37790
S13	S12 AND S7	24
S14	dtype("randomized controlled trial")	629366
S15	ti,ab,mesh(randomized)	923312
S16	ti,ab,mesh(placebo*)	274877
S17	S16 OR S15 OR S14	1222218
S18	S17 AND S13	9
S19	S18 AND la(English OR German)	9
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	9°

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("linzagolix")	94
S2	ti,ab(Linzagolix)	69
S3	ti,ab(Yselty)	2
S4	ti,ab("BG-2109" or "BG 2109" or "BG2109")	0
S5	ti,ab("KLH-2109" or "KLH 2109" or "KLH2109")	3
S6	ti,ab("OBE-2109" or "OBE 2109" or "OBE2109")	3
S7	ti,ab("3-(5-((2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy)-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1H-thieno(3,4-d)pyrimidine-5-carboxylic acid")	0
S8	S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	100
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("endometriosis")	54023
S10	ti,ab(endometriosis*)	45957

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S11	ti,ab(endometriom*)	5311
S12	ti,ab(adenomyos*)	6391
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9	62604
S14	S13 AND S8	64
S15	ti,ab(random*)	2134245
S16	ti,ab,emb(placebo*)	561186
S17	ti,ab("double-blind*")	261599
S18	S17 OR S16 OR S15	2435856
S19	S18 AND S14	28
S20	S19 AND la(English OR German)	28
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	19°

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suchstrategien für die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche entsprechen den in Anhang 4-A1 dargestellten Suchprofilen und werden dort ausführlich dargestellt.

Die Suchprofile für die Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) entsprechen ebenfalls den in Anhang 4-A1 dargestellten Suchprofilen und werden dort ausführlich dargestellt.

Die Suchprofile für die Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Placebo werden nachfolgend angegeben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Dienogest*):ti,ab,kw	358
#2	("STS 557" or "STS-557" or "STS557" or "M 18575" or "M-18575" or "M18575" or "MJR-35" or "MJR 35" or "MJR35" or "SH T00660AA" or "SH-T00660AA" or "SHT00660AA" or "BAY 865258" or "BAY-865258" or "BAY 865258"):ti,ab,kw	4
#3	MeSH descriptor: [Buserelin] explode all trees	339
#4	(Buserelin*):ti,ab,kw	560
#5	("HOE-766" or "HOE766" or "HOE 766"):ti,ab,kw	11
#6	MeSH descriptor: [Goserelin] explode all trees	676
#7	(Goserelin*):ti,ab,kw	1212
#8	("ICI-118630" or "ICI118630" or "ICI 118630" or "ZD-9393" or "ZD 9393" or "ZD9393"):ti,ab,kw	9
#9	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	829
#10	(Leuprorelin*):ti,ab,kw	1477
#11	(Leuprolide* or "(L-Leu)-Isomer" or "(DL-Leu)-Isomer" or "TAP-144" or "TAP144" or "TAP 1442" or "A-43818" or "A43818" or "A 43818"):ti,ab,kw	28
#12	MeSH descriptor: [Nafarelin] explode all trees	91
#13	(Nafarelin*):ti,ab,kw	153
#14	("RS-94991-298" or "RS94991298" or "RS 94991 298"):ti,ab,kw	0
#15	MeSH descriptor: [Triptorelin Pamoate] explode all trees	543
#16	(Triptorelin*):ti,ab,kw	1013
#17	(Decapeptyl* or "AY-25650" or "AY25650" or "AY 25650" or "CL-118532" or "CL118532" or "CL 118532" or "Wy-42462" or "Wy42462" or "Wy 42462" or "D-Trp-6-LH-RH" or "6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor" or "GnRH Trp(6)-" or "LHRH Tryptophyl(6)-" or "LHRH Trp(6)-" or "BIM 21003" or "BIM-21003" or "BIM21003" or "BN 52014" or "BN-52014" or "BN52014" or "Debio 8200" or "Debio-8200" or "Debio8200" or "Debio 8206" or "Debio-8206" or "Debio8206"):ti,ab,kw	194
#18	(Relugolix):ti,ab,kw	164
#19	("MVT-601" or "MVT 601" or "MVT601" or "RVT-601" or "RVT 601" or "RVT601" or "T-1331285" or "T 1331285" or "T1331285" or "TAK-385" or "TAK 385" or "TAK385"):ti,ab,kw	31
#20	MeSH descriptor: [Hysterectomy] explode all trees	2501
#21	(Hysterectom* or Colpohysterectom* or panhysterectom*):ti,ab,kw	9371
#22	(resection*)	30297
#23	MeSH descriptor: [Endometrial Ablation Techniques] explode all trees	62

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#24	(ablation* or excision*)	19832
#25	MESH.EXACT.EXPLODE("Cystectomy")	567
#26	(cystectomy*)	2169
#27	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	61671
#28	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	27237
#29	(placebo*):ti,ab,kw	394406
#30	#28 or #29	394414
#31	MeSH descriptor: [Endometriosis] explode all trees	1287
#32	(endometriosis*):ti,ab,kw	3242
#33	(endometriom*):ti,ab,kw	417
#34	(adenomyos*):ti,ab,kw	451
#35	#31 or #32 or #33 or #34	3645
#36	#27 and #30 and #35	178

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ti,ab(Dienogest*)	670
S2	ti,ab("STS 557" or "STS-557" or "STS557" or "M 18575" or "M-18575" or "M18575" or "MJR-35" or "MJR 35" or "MJR35" or "SH T00660AA" or "SH-T00660AA" or "SHT00660AA" or "BAY 865258" or "BAY-865258" or "BAY 865258")	63
S3	MESH.EXACT.EXPLODE("Buserelin")	2163
S4	ti,ab(Buserelin*)	1464
S5	ti,ab("HOE-766" or "HOE766" or "HOE 766")	72
S6	MESH.EXACT.EXPLODE("Goserelin")	1667
S7	ti,ab(Goserelin*)	1121

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S8	ti,ab("ICI-118630" or "ICI118630" or "ICI 118630" or "ZD-9393" or "ZD 9393" or "ZD9393")	47
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Leuprolide")	3113
S10	ti,ab(Leuprorelin* or Leuprolide*)	2730
S11	ti,ab("(L-Leu)-Isomer" or "(DL-Leu)-Isomer" or "TAP-144" or "TAP144" or "TAP 1442" or "A-43818" or "A43818" or "A 43818")	45
S12	MESH.EXACT.EXPLODE("Nafarelin")	327
S13	ti,ab(Nafarelin*)	270
S14	ti,ab("RS-94991-298" or "RS94991298" or "RS 94991 298")	0
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Triptorelin Pamoate")	2022
S16	ti,ab(Triptorelin*)	945
S17	ti,ab(Decapeptyl* or "AY-25650" or "AY25650" or "AY 25650" or "CL-118532" or "CL118532" or "CL 118532" or "Wy-42462" or "Wy42462" or "Wy 42462" or "D-Trp-6-LH-RH" or "6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor" or "GnRH Trp(6)-" or "LHRH Tryptophyl(6)-" or "LHRH Trp(6)-" or "BIM 21003" or "BIM-21003" or "BIM21003" or "BN 52014" or "BN-52014" or "BN52014" or "Debio 8200" or "Debio-8200" or "Debio8200" or "Debio 8206" or "Debio-8206" or "Debio8206")	281
S18	ti,ab(Relugolix*)	149
S19	ti,ab("MVT-601" or "MVT 601" or "MVT601" or "RVT-601" or "RVT 601" or "RVT601" or "T-1331285" or "T 1331285" or "T1331285" or "TAK-385" or "TAK 385" or "TAK385")	6
S20	MESH.EXACT.EXPLODE("Hysterectomy")	34728
S21	ti,ab(Hysterectom* or Colpohysterectom* or panhysterectom*)	44024
S22	ti,ab(resection*)	381404
S23	MESH.EXACT.EXPLODE("Endometrial Ablation Techniques")	472
S24	ti,ab(ablation* or excision*)	276358
S25	MESH.EXACT.EXPLODE("Cystectomy")	11526
S26	ti,ab(cystectom*)	18886
S27	S26 OR S25 OR S24 OR S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	706725
S28	MESH.EXACT.EXPLODE("Placebos")	40006
S29	ti,ab(placebo*)	260632
S30	S29 OR S28	278086

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S31	MESH.EXACT.EXPLODE("Endometriosis")	26968
S32	ti,ab(endometriosis*)	30245
S33	ti,ab(endometriom*)	3249
S34	ti,ab(adenomyos*)	3999
S35	S34 OR S33 OR S32 OR S31	37790
S36	S35 AND S30 AND S27	119
S37	dtype("randomized controlled trial")	629366
S38	ti,ab,mesh(randomized)	923312
S39	ti,ab,mesh(placebo*)	274877
S40	S39 OR S38 OR S37	1222218
S41	S40 AND S36	119
S42	S41 AND la(English OR German)	116
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	116°

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("dienogest")	1917
S2	ti,ab(Dienogest*)	1197
S3	ti,ab("STS 557" or "STS-557" or "STS557" or "M 18575" or "M-18575" or "M18575" or "MJR-35" or "MJR 35" or "MJR35" or "SH T00660AA" or "SH-T00660AA" or "SHT00660AA" or "BAY 865258" or "BAY-865258" or "BAY 865258")	73
S4	EMB.EXACT.EXPLODE("buserelin") or EMB.EXACT.EXPLODE("buserelin acetate")	5553
S5	ti,ab(Buserelin*)	1777
S6	ti,ab("HOE-766" or "HOE766" or "HOE 766")	89
S7	EMB.EXACT.EXPLODE("goserelin")	8415
S8	ti,ab(Goserelin*)	1845

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S9	ti,ab("ICI-118630" or "ICI118630" or "ICI 118630" or "ZD-9393" or "ZD 9393" or "ZD9393")	46
S10	EMB.EXACT.EXPLODE("leuprorelin")	13972
S11	ti,ab(Leuprorelin* or Leuprolide*)	4355
S12	ti,ab("(L-Leu)-Isomer" or "(DL-Leu)-Isomer" or "TAP-144" or "TAP144" or "TAP 1442" or "A-43818" or "A43818" or "A 43818")	65
S13	EMB.EXACT.EXPLODE("nafarelin") or EMB.EXACT.EXPLODE("nafarelin acetate")	1529
S14	ti,ab(Nafarelin*)	337
S15	ti,ab("RS-94991-298" or "RS94991298" or "RS 94991 298")	0
S16	EMB.EXACT.EXPLODE("triptorelin")	7029
S17	ti,ab(Triptorelin*)	1604
S18	ti,ab(Decapeptyl* or "AY-25650" or "AY25650" or "AY 25650" or "CL-118532" or "CL118532" or "CL 118532" or "Wy-42462" or "Wy42462" or "Wy 42462" or "D-Trp-6-LH-RH" or "6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor" or "GnRH Trp(6)-" or "LHRH Tryptophyl(6)-" or "LHRH Trp(6)-" or "BIM 21003" or "BIM-21003" or "BIM21003" or "BN 52014" or "BN-52014" or "BN52014" or "Debio 8200" or "Debio-8200" or "Debio8200" or "Debio 8206" or "Debio-8206" or "Debio8206")	417
S19	EMB.EXACT.EXPLODE("relugolix")	428
S20	ti,ab(Relugolix*)	321
S21	ti,ab("MVT-601" or "MVT 601" or "MVT601" or "RVT-601" or "RVT 601" or "RVT601" or "T-1331285" or "T 1331285" or "T1331285" or "TAK-385" or "TAK 385" or "TAK385")	19
S22	EMB.EXACT.EXPLODE("hysterectomy")	103803
S23	ti,ab(Hysterectom* or Colpohysterectom* or panhysterectom*)	75890
S24	ti,ab(resection*)	591059
S25	EMB.EXACT.EXPLODE("ablation") OR EMB.EXACT.EXPLODE("excision")	1158160
S26	ti,ab(ablation* or excision*)	409577
S27	EMB.EXACT.EXPLODE("cystectomy")	41789
S28	ti,ab(cystectom*)	32199
S29	S28 OR S27 OR S26 OR S25 OR S24 OR S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	1897549
S30	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	458294

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	30.10.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S31	ti,ab(placebo*)	391421
S32	S31 OR S30	555764
S33	EMB.EXACT.EXPLODE("endometriosis")	54023
S34	ti,ab(endometriosis*)	45957
S35	ti,ab(endometriom*)	5311
S36	ti,ab(adenomyos*)	6391
S37	S36 OR S35 OR S34 OR S33	62604
S38	S37 AND S32 AND S29	399
S39	ti,ab(random*)	2134245
S40	ti,ab,emb(placebo*)	561186
S41	ti,ab("double-blind*")	261599
S42	S41 OR S40 OR S39	2435856
S43	S42 AND S38	399
S44	S43 AND la(English OR German)	387
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	276°

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.11.2024
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Ysely OR linzagolix OR "BG-2109" OR "BG 2109" OR BG2109 OR "KLH 2109" OR "KLH-2109" OR KLH2109 OR "OBE-2109" OR "OBE 2109" OR OBE2109
Treffer	18

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ysely OR linzagolix OR "BG-2109" OR "BG 2109" OR BG2109 OR "KLH 2109" OR "KLH-2109" OR KLH2109 OR "OBE-2109" OR "OBE 2109" OR OBE2109
Treffer	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ysely OR linzagolix OR "BG-2109" OR "BG 2109" OR BG2109 OR "KLH 2109" OR "KLH-2109" OR KLH2109 OR "OBE-2109" OR "OBE 2109" OR OBE2109
Treffer	49 Einträge aus 31 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche entsprechen den in Anhang 4-B1 dargestellten Suchprofilen und werden dort ausführlich dargestellt.

Die Suchprofile für die Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) entsprechen ebenfalls den in Anhang 4-B1 dargestellten Suchprofilen und werden dort ausführlich dargestellt.

Die Suchprofile für die Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche werden nachfolgend angegeben.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.11.2024
Eingabeoberfläche	Condition/disease und Other terms
Suchstrategie	[Condition/disease]: endometriosis OR endometrioses OR endometrioma OR endometriomas OR adenomyosis OR adenomyoses [Other terms]: dienogest OR "STS 557" OR STS-557 OR STS557 OR "M 18575" OR M-18575 OR M18575 OR MJR-35 OR "MJR 35" OR MJR35 OR "SH T00660AA" OR SH-T00660AA OR SHT00660AA OR "BAY 865258" OR BAY-865258 OR "BAY 865258" OR buserelin OR HOE-766 OR HOE766 OR "HOE 766" OR goserelin OR ICI-118630 OR ICI118630 OR "ICI 118630" OR ZD-9393 OR "ZD 9393" OR ZD9393 OR leuprorelin OR Leuprolide OR "(L-Leu)-Isomer" OR "(DL-Leu)-Isomer" OR TAP-144 OR TAP144 OR "TAP 1442" OR A-43818 OR A43818 OR "A 43818" OR nafarelin OR RS-94991-298 OR RS94991298 OR "RS 94991 298" OR triptorelin OR Decapeptyl OR AY-25650 OR AY25650 OR "AY 25650" OR CL-118532 OR CL118532 OR "CL 118532" OR Wy-42462 OR Wy42462 OR "Wy 42462" OR "D-Trp-6-LH-RH" OR "6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor" OR "GnRH Trp(6)-" OR "LHRH Tryptophyl(6)-" OR "LHRH Trp(6)-" OR "BIM 21003" OR BIM-21003 OR BIM21003 OR "BN 52014" OR BN-52014 OR BN52014 OR "Debio 8200" OR Debio-8200 OR Debio8200 OR "Debio 8206" OR Debio-8206 OR Debio8206 OR relugolix OR MVT-601 OR "MVT 601" OR MVT601 OR RVT-601 OR "RVT 601" OR RVT601 OR T-1331285 OR "T 1331285" OR T1331285 OR TAK-385 OR "TAK 385" OR TAK385 OR hysterectomy OR resection OR ablation OR excision OR cystectomy
Treffer	292

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(endometriosis OR endometrioses OR endometrioma OR endometriomas OR adenomyosis OR adenomyoses) AND (dienogest OR "STS 557" OR STS-557 OR STS557 OR "M 18575" OR M-18575 OR M18575 OR MJR-35 OR "MJR 35" OR MJR35 OR "SH T00660AA" OR SH-T00660AA OR SHT00660AA OR "BAY 865258" OR BAY-865258 OR "BAY 865258" OR buserelin OR HOE-766 OR HOE766 OR "HOE 766" OR goserelin OR ICI-118630 OR ICI118630 OR "ICI 118630" OR ZD-9393 OR "ZD 9393" OR ZD9393 OR leuprorelin OR Leuprolide OR "(L-Leu)-Isomer" OR "(DL-Leu)-Isomer" OR TAP-144 OR TAP144 OR "TAP 1442" OR A-43818 OR A43818 OR "A 43818" OR nafarelin OR RS-94991-298 OR RS94991298 OR "RS 94991 298" OR triptorelin OR Decapeptyl OR AY-25650 OR AY25650 OR "AY 25650" OR CL-118532 OR CL118532 OR "CL 118532" OR Wy-42462 OR Wy42462 OR "Wy 42462" OR "D-Trp-6-LH-RH" OR "6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor" OR "GnRH Trp(6)-" OR "LHRH Tryptophyl(6)-" OR "LHRH Trp(6)-" OR "BIM 21003" OR BIM-21003 OR BIM21003 OR "BN 52014" OR BN-52014 OR BN52014 OR "Debio 8200" OR Debio-8200 OR Debio8200 OR "Debio 8206" OR Debio-8206 OR Debio8206 OR relugolix OR MVT-601 OR "MVT 601" OR MVT601 OR RVT-601 OR "RVT 601" OR RVT601 OR T-1331285 OR "T 1331285" OR T1331285 OR TAK-385 OR "TAK 385" OR TAK385 OR hysterectomy OR resection OR ablation OR excision OR cystectomy)
Treffer	25

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(endometriosis OR endometrioses OR endometrioma OR endometriomas OR adenomyosis OR adenomyoses) AND (dienogest OR "STS 557" OR STS-557 OR STS557 OR "M 18575" OR M-18575 OR M18575 OR MJR-35 OR "MJR 35" OR MJR35 OR "SH T00660AA" OR SH-T00660AA OR SHT00660AA OR "BAY 865258" OR BAY-865258 OR "BAY 865258" OR buserelin OR HOE-766 OR HOE766 OR "HOE 766" OR goserelin OR ICI-118630 OR ICI118630 OR "ICI 118630" OR ZD-9393 OR "ZD 9393" OR ZD9393 OR leuprorelin OR Leuprolide OR "(L-Leu)-Isomer" OR "(DL-Leu)-Isomer" OR TAP-144 OR TAP144 OR "TAP 1442" OR A-43818 OR A43818 OR "A 43818" OR nafarelin OR RS-94991-298 OR RS94991298 OR "RS 94991 298" OR triptorelin OR Decapeptyl OR AY-25650 OR AY25650 OR "AY 25650" OR CL-118532 OR CL118532 OR "CL 118532" OR Wy-42462 OR Wy42462 OR "Wy 42462" OR "D-Trp-6-LH-RH" OR "6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor" OR "GnRH Trp(6)-" OR "LHRH Tryptophyl(6)-" OR "LHRH Trp(6)-" OR "BIM 21003" OR BIM-21003 OR BIM21003 OR "BN 52014" OR BN-52014 OR BN52014 OR "Debio 8200" OR Debio-8200 OR Debio8200 OR "Debio 8206" OR Debio-8206 OR Debio8206 OR relugolix OR MVT-601 OR "MVT 601" OR MVT601 OR RVT-601 OR "RVT 601" OR RVT601 OR T-1331285 OR "T 1331285" OR T1331285 OR TAK-385 OR "TAK 385" OR TAK385 OR hysterectomy OR resection OR ablation OR excision OR cystectomy)
Treffer	390 Einträge aus 342 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche nach direkt-vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden alle gesichteten Treffer im Screening von Titeln und Publikations-Abstracts ausgeschlossen. Es wurden somit keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Donnez J, Taylor HS and Taylor RN; Akin MD; Tatarчук TF; Wilk K; Gotteland JP; Lecomte V; Bestel E. (2020). Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. <i>Fertility and sterility</i> , 114(1), pp.44-55.	A2: Abweichende Intervention
2	EUCTR2016-001736-35-PL. (2016). A phase 2b study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001736-35-PL	A2: Abweichende Intervention
3	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. (2011). A Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01395940	A2: Abweichende Intervention
4	NCT01533532. (2012). A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis (2). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01533532	A2: Abweichende Intervention
5	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. (2012). A Phase II Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01629420	A2: Abweichende Intervention
6	NCT02778399. (2016). A Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02778399	A2: Abweichende Intervention
7	NCT05894135. (2023). Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05894135	A6: Abweichender Publikationstyp
8	Pohl O, Marchand L and Bell D; Gotteland JP. (2020). Effects of	A1: Abweichende

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	combined GnRH receptor antagonist linzagolix and hormonal add-back therapy on vaginal bleeding-delayed add-back onset does not improve bleeding pattern. <i>Reproductive sciences (Thousand Oaks and Calif.)</i> , 27(4), pp.988-995.	Patientenpopulation
9	Pohl O, Baron K and Riggs M; French J; Garcia R; Gotteland JP. (2022). A model-based analysis to guide gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist use for management of endometriosis. <i>British journal of clinical pharmacology</i> , 88(5), pp.2359-2371.	A6: Abweichender Publikationstyp
10	Viviano Manuela, Benagiano Giuseppe and Guo Sun-Wei; Pluchino Nicola. (2024). Why do oestrogens matter: systematic review and meta-analysis assessing GnRH antagonists, considering add-back therapy, for endometriosis-associated pain. <i>Reproductive BioMedicine Online</i> , 49(4), pp..	A6: Abweichender Publikationstyp
11	Xin Lingli, Ma Yinghao and Ye Mei; Chen Ling; Liu Fuzhou; Hou Qingxiang. (2023). Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. <i>Archives of gynecology and obstetrics</i> , 308(4), pp.1047-1056.	A2: Abweichende Intervention
12	Yan Hailan, Shi Jinghua and Li Xiaoyan; Dai Yi; Wu Yushi; Zhang Jing; Gu Zhiyue; Zhang Chenyu; Leng Jinhua. (2022). Oral gonadotropin-releasing hormone antagonists for treating endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. <i>Fertility and sterility</i> , 118(6), pp.1102-1116.	A2: Abweichende Intervention

Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Placebo

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Adams Ellise D. (2024). 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). <i>Journal of obstetric, gynecologic and and neonatal nursing: JOGNN</i> .	A2: Abweichende Intervention
2	Ali Mohamed Khairy and Hussein Reda Salah; Abdallah Karim Sayed; Mohamed Ahmed Aboelfadle. (2024). The use of dienogest in treatment of symptomatic adenomyosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction</i> , 53(7).	A6: Abweichender Publikationstyp
3	Becker CM, Kotarski J and Mehedintu C; Reznichenko G; Imm SJ; Warsi QA ; Rakov VG ; As-Sanie S. (2021). The Effect of Time Since Surgical Diagnosis of Endometriosis on Treatment Outcomes with Relugolix Combination Therapy: spirit Program. <i>Journal of minimally invasive gynecology</i> , 28(11), pp.S11.	A2: Abweichende Intervention
4	Benetti-Pinto Cristina Laguna and Mira Ticiana Aparecida Alves de; Yela Daniela Angerame; Teatin-Juliato Cassia Raquel; Brito Luiz Gustavo Oliveira. (2019). Pharmacological Treatment for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review. <i>Revista brasileira</i>	A6: Abweichender Publikationstyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	<i>de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia</i> , 41(9), pp.564-574.	
5	Bergqvist A, Bergh T and Hogström L; Mattsson S; Nordenskjöld F; Rasmussen C. (1998). Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. <i>Fertility and sterility</i> , 69(4), pp.702-708.	A2: Abweichende Intervention
6	Budden Aaron, Ravendran Kavita and Abbott Jason A. (2020). Identifying the Problems of Randomized Controlled Trials for the Surgical Management of Endometriosis-associated Pelvic Pain. <i>Journal of minimally invasive gynecology</i> , 27(2), pp.419-432.	A6: Abweichender Publikationstyp
7	Chen Yan, Wang Hua and Wang Saili; Shi Xinying; Wang Qin; Ren Qingling. (2019). Efficacy of ten interventions for endometriosis: A network meta-analysis. <i>Journal of cellular biochemistry</i> , 120(8), pp.13076-13084.	A6: Abweichender Publikationstyp
8	Chen Innle, Veth Veerle B and Choudhry Abdul J; Murji Ally; Zakhari Andrew; Black Amanda Y; Agarpao Carmina; Maas Jacques WM. (2020). Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2020(12).	A6: Abweichender Publikationstyp
9	D'Hooghe T, Fukaya T and Osuga Y; Besuyen R; López B; Holtkamp GM; Miyazaki K; Skillern L. (2019). Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. <i>Human reproduction (Oxford and England)</i> , 34(5), pp.813-823.	A3: Abweichende Vergleichstherapie in Kombination mit A7: Kürzere Studiendauer
10	Dlugi AM, Miller JD and Knittle J. (1990). Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Lupron Study Group. <i>Fertility and sterility</i> , 54(3), pp.419-427.	A7: Kürzere Studiendauer
11	EUCTR2007-006474-28-HU. (2008). A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI-56418 in Subjects with Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006474-28-HU	A3: Abweichende Vergleichstherapie in Kombination mit A7: Kürzere Studiendauer
12	EUCTR2012-002791-14-HU. (2012). A study to assess the effectiveness and safety of different doses of ASP1707 compared to placebo for endometriosis associated pelvic pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002791-14-HU	A3: Abweichende Vergleichstherapie in Kombination mit A7: Kürzere Studiendauer
13	EUCTR2017-001588-19-BE. (2017). A study to evaluate the efficacy and safety of Relugolix in Women with Endometriosis-Associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001588-19-BE	A2: Abweichende Intervention
14	EUCTR2017-001588-19-PL. (2017). A study to evaluate the efficacy and safety of Relugolix in Women with Endometriosis-Associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001588-19-PL	A2: Abweichende Intervention
15	EUCTR2017-001632-19-PL. (2017). A study to evaluate the efficacy and safety of Relugolix in Women with Endometriosis-Associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-	A2: Abweichende Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	001632-19-PL	
16	Ferrero Simone, Remorgida Valentino and Venturini Pier Luigi; Bizzarri Nicolò. (2015). Endometriosis: the effects of dienogest. <i>BMJ clinical evidence</i> , 2015	A6: Abweichender Publikationstyp
17	Galati Giulia, Ruggiero Gianfilippo and Grobberio Alice; Capri Oriana; Pietrangeli Daniela; Recine Nadia; Vignali Michele; Muzii Ludovico. (2024). The Role of Different Medical Therapies in the Management of Adenomyosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of clinical medicine</i> , 13(11).	A6: Publikationstyp
18	Garry R and Abbott J. (2005). A placebo-controlled randomised controlled trial of laparoscopic excision of endometriosis. <i>European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology</i> , 123(Suppl 1), pp.S8.	A6: Publikationstyp
19	Giudice LC, As-Sanie S and Arjona Ferreira; JC; Becker CM; Abrao MS; Lessey BA; Brown E; Dynowski K; Wilk K; Li Y et al. (2022). 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). <i>Lancet (london and england)</i> , 399(10343), pp.2267-2279.	A2: Abweichende Intervention
20	Giudice LC, As-Sanie S and Arjona Ferreira; JC; Becker CM; Abrao MS; Lessey BA; Dynowski K; Wilk K; Li Y; Mathur V et al. (2023). A Plain Language Summary to learn about relugolix combination therapy for the treatment of pain associated with endometriosis. <i>Pain management</i> ,	A2: Abweichende Intervention
21	Harada T, Kosaka S and Elliesen J; Yasuda M; Ito M; Momoeda M. (2017). Ethinylestradiol 20 mug/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial (in press). <i>Fertility and sterility</i>	A2: Abweichende Intervention
22	Harada T, Kosaka S and Elliesen J; Yasuda M; Ito M; Momoeda M. (2017). Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. <i>Fertility and sterility</i> , 108(5), pp.798-805.	A2: Abweichende Intervention
23	Hornstein MD, Yuzpe AA and Burry KA; Heinrichs LR; Buttram VL; Orwoll ES. (1995). Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. <i>Fertility and sterility</i> , 63(5), pp.955-962.	A3: Abweichende Vergleichstherapie in Kombination mit A7: Kürzere Studiendauer
24	Hornstein MD, Hemmings R and Yuzpe AA; Heinrichs WL. (1997). Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. <i>Fertility and sterility</i> , 68(5), pp.860-864.	A2: Abweichende Intervention
25	Howard FM. (2000). An evidence-based medicine approach to the treatment of endometriosis-associated chronic pelvic pain: placebo-controlled studies. <i>Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists</i> , 7(4), pp.477-488.	A6: Abweichender Publikationstyp
26	IRCT20191011045063N1. (2020). The comparison of treatment with dienogest and contraceptive oral pills on the improvement of Dysmenorrhea, and quality of life in surgery patients with advanced endometriosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201910110450	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	63N1	
27	JapicCTI-142642. (2014). MJR-35 Phase 3 Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142642	A6: Abweichender Publikationstyp (Link nicht abrufbar)
28	Jarrell J, Mohindra R and Ross S; Taenzer P; Brant R. (2005). Laparoscopy and reported pain among patients with endometriosis. <i>Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC [Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC]</i> , 27(5), pp.477-485.	A3: Abweichende Vergleichstherapie
29	JPRN-jRCT2080221548. (2011). Efficacy and Safety of TAK-385 in the treatment of endometriosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221548	A2: Abweichende Intervention
30	Kashi AM, Niakan G and Ebrahimpour M; Allahqoli L; Hassanlouei B; Gitas G; Alkatout I. (2021). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. <i>International journal of gynaecology and obstetrics</i> .	A2: Abweichende Intervention
31	Kiilholma P, Tuimala R and Kivinen S; Korhonen M; Hagman E. (1995). Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. <i>Fertility and sterility</i> , 64(5), pp.903-908.	A3: Abweichende Vergleichstherapie
32	Lang J, Yu Q and Zhang S; Li H; Gude K; von Ludwig C; Ren X; Dong L. (2018). Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: a Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. <i>Journal of women's health (2002)</i> , 27(2), pp.148-155.	A2: Abweichende Intervention
33	Marschall H, Forman A and Lunde SJ; Kesmodel US; Hansen KE; Vase L. (2022). Is laparoscopic excision for superficial peritoneal endometriosis helpful or harmful? Protocol for a double-blinded, randomised, placebo-controlled, three-armed surgical trial. <i>BMJ open</i> , 12(11), pp.e062808.	A6: Abweichender Publikationstyp
34	Moghissi KS, Schlaff WD and Olive DL; Skinner MA; Yin H. (1998). Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. <i>Fertility and sterility</i> , 69(6), pp.1056-1062.	A3: Abweichende Vergleichstherapie
35	Muzii Ludovico, Di Tucci Chiara and Galati Giulia; Carbone Fabiana; Palaia Innocenza; Bogani Giorgio; Perniola Giorgia; Tomao Federica; Kontopantelis Evangelos; Di Donato Violante. (2023). The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Reproductive sciences (Thousand Oaks and Calif.)</i> , 30(11), pp.3135-3143.	A6: Abweichender Publikationstyp
36	NCT01697111. (2012). Comparative Study of BAY86-5300 With an Extended Flexible Regimen for Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01697111	A2: Abweichende Intervention
37	NCT01822080. (2013). Phase 3 Study of Dienogest for the Treatment of Endometriosis in Chinese Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822080	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
38	NCT03204318. (2017). SPIRIT 1: efficacy and Safety Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03204318	A2: Abweichende Intervention
39	NCT03204331. (2017). SPIRIT 2: efficacy and Safety Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03204331	A2: Abweichende Intervention
40	Osuga Y, Seki Y and Tanimoto M; Kusumoto T; Kudou K; Terakawa N. (2021). Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. <i>BMC women's health</i> , 21(1), pp.250.	A2: Abweichende Intervention
41	Parazzini F, Fedele L and Busacca M; Falsetti L; Pellegrini S; Venturini PL; Stella M. (1994). Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> , 171(5), pp.1205-1207.	A7: Kürzere Studiendauer
42	Sieverding M, Gerlinger C and Seitz C. (2023). Substituting a randomised placebo control group with a historical placebo control in an endometriosis pain trial: a case study re-evaluating trial data using historical control data from another trial. <i>BMJ open</i> , 13(7), pp.e063188.	A5: Studientyp
43	Strowitzki Thomas, Faustmann Thomas and Gerlinger Christoph; Schumacher Ulrike; Ahlers Christiane; Seitz Christian. (2015). Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: Pooled analysis from the European clinical study program. <i>International Journal of Women's Health</i> , 7, pp.391-401.	A6: Abweichender Publikationstyp
44	Viviano Manuela, Benagiano Giuseppe and Guo Sun-Wei; Pluchino Nicola. (2024). Why do oestrogens matter: systematic review and meta-analysis assessing GnRH antagonists, considering add-back therapy, for endometriosis-associated pain. <i>Reproductive BioMedicine Online</i> , 49(4).	A6: Abweichender Publikationstyp
45	Xin Lingli, Ma Yinghao and Ye Mei; Chen Ling; Liu Fuzhou; Hou Qingxiang. (2023). Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. <i>Archives of gynecology and obstetrics</i> , 308(4), pp.1047-1056.	A2: Abweichende Intervention
46	Zakhari Andrew, Delpero Emily and McKeown Sandra; Tomlinson George; Bougie Olga; Murji Ally. (2021). Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: A systematic review and meta-analysis. <i>Human Reproduction Update</i> , 27(1), pp.96-107.	A6: Abweichender Publikationstyp
47	Zheng Yu, Ma Ruyue and Xu Hong; Wang Lian; Zhang Lei; Mao Huiqun; Zhao Ruiheng. (2023). Efficacy and safety of different subsequent therapies after fertility preserving surgery for endometriosis: A systematic review and network meta-analysis. <i>Medicine</i> , 102(31), pp.e34496.	A6: Abweichender Publikationstyp

Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg)

Bei der Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Linzagolix (75 mg) wurden alle gesichteten Treffer im Screening von Titeln und Publikations-Abstracts ausgeschlossen. Es wurden somit keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03070951	ObsEva SA. 2017. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids (PRIMROSE 2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070951	A1: Abweichende Patientenpopulation
2	NCT03070899	ObsEva SA. 2017. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids (PRIMROSE 1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070899	A1: Abweichende Patientenpopulation
3	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis (2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01533532	A2: Abweichende Intervention
4	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 During Controlled Ovarian Hyperstimulation in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738382	A2: Abweichende Intervention
5	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2013. A Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01395940	A2: Abweichende Intervention
6	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Phase II Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01629420	A2: Abweichende Intervention
7	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894135	A3: Abweichende Vergleichstherapie
8	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis.	A2: Abweichende Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778919	
9	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. Efficacy and Safety of BG2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620355	A1: Abweichende Patientenpopulation
10	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis (EDELWEISS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778399	A2: Abweichende Intervention
11	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440383	A1: Abweichende Patientenpopulation
12	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445167	A1: Abweichende Patientenpopulation
13	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics Study of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962049	A1: Abweichende Patientenpopulation
14	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03961932	A1: Abweichende Patientenpopulation
15	NCT03992846	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992846	A3: Abweichende Vergleichstherapie
16	NCT04335591	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 6). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335591	A3: Abweichende Vergleichstherapie
17	NCT04372121	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 5). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04372121	A3: Abweichende Vergleichstherapie
18	NCT03986944	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. A Phase 3 Study to Confirm the Efficacy and Safety of Linzagolix to Treat Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986944	A3: Abweichende Vergleichstherapie
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
19	2016-004059-53	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004059-53	
20	2019-002410-39	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A3: Abweichende Vergleichstherapie
21	2019-000283-26	ObsEva S.A. 2019. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000283-26	A3: Abweichende Vergleichstherapie
22	2021-000452-19	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A1: Abweichende Patientenpopulation
23	2016-001736-35	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001736-35	A2: Abweichende Intervention
24	2017-004043-21	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004043-21	A2: Abweichende Intervention
25	2017-004042-14	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004042-14	A2: Abweichende Intervention
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)			
26	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894135	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
27	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Randomized, Double-blind, Open for Active Comparator, Parallel, Multi-center Phase II Study to Explore the Efficacy, Safety and Tolerability of BG2109 Compared With Cetrorelix During COH in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05738382	A2: Abweichende Intervention
28	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of BG2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05620355	A1: Abweichende Patientenpopulation
29	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05440383	A1: Abweichende Patientenpopulation
30	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05445167	A1: Abweichende Patientenpopulation
31	EUCTR2021-000452-19-PL	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000452-19-PL	A1: Abweichende Patientenpopulation
32	EUCTR2021-000452-19-HU	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000452-19-HU	A1: Abweichende Patientenpopulation
33	NCT04372121	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04372121	A3: Abweichende Vergleichstherapie
34	NCT04335591	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335591	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		335591	
35	EUCTR2019-002410-39-AT	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-AT	A3: Abweichende Vergleichstherapie
36	EUCTR2019-002410-39-PL	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-PL	A3: Abweichende Vergleichstherapie
37	EUCTR2019-002410-39-BG	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-BG	A3: Abweichende Vergleichstherapie
38	EUCTR2019-002410-39-HU	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-HU	A3: Abweichende Vergleichstherapie
39	EUCTR2019-002410-39-CZ	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-CZ	A3: Abweichende Vergleichstherapie
40	EUCTR2019-002410-39-FR	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-FR	A3: Abweichende Vergleichstherapie
41	NCT03992846	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. 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. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992846	A3: Abweichende Vergleichstherapie
42	EUCTR2019-000283-26-FR	ObsEva S.A. 2019. 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. - Edelweiss 3. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000283-26-FR	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		R2019-000283-26-FR	
43	NCT03986944	ObsEva SA. 2019. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986944	A3: Abweichende Vergleichstherapie
44	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962049	A1: Abweichende Patientenpopulation
45	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961932	A1: Abweichende Patientenpopulation
46	EUCTR2017-004042-14-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004042-14-FR	A2: Abweichende Intervention
47	EUCTR2017-004043-21-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004043-21-FR	A2: Abweichende Intervention
48	EUCTR2016-004059-53-HU	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. - Primrose 2. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004059-53-HU	A1: Abweichende Patientenpopulation
49	NCT03070899	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070899	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		070899	
50	NCT03070951	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070951	A1: Abweichende Patientenpopulation
51	EUCTR2016-001736-35-PL	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. - EDELWEISS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001736-35-PL	A2: Abweichende Intervention
52	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778919	A2: Abweichende Intervention
53	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2b Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis Associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778399	A2: Abweichende Intervention
54	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(3). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01629420	A2: Abweichende Intervention
55	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(2). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533532	A2: Abweichende Intervention
56	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2011. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395940	A2: Abweichende Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03070951	ObsEva SA. 2017. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids (PRIMROSE 2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070951	A1: Abweichende Patientenpopulation
2	NCT03070899	ObsEva SA. 2017. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids (PRIMROSE 1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070899	A1: Abweichende Patientenpopulation
3	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis (2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01533532	A2: Abweichende Intervention
4	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 During Controlled Ovarian Hyperstimulation in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738382	A2: Abweichende Intervention
5	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2013. A Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01395940	A2: Abweichende Intervention
6	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Phase II Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01629420	A2: Abweichende Intervention
7	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894135	A6: Abweichender Publikationstyp (keine Ergebnisse verfügbar)
8	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778919	A2: Abweichende Intervention
9	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. Efficacy and Safety of BG2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620355	A1: Abweichende Patientenpopulation
10	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis (EDELWEISS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778399	A2: Abweichende Intervention
11	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With	A1: Abweichende Patientenpopulation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Menorrhagia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440383	
12	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445167	A1: Abweichende Patientenpopulation
13	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics Study of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962049	A1: Abweichende Patientenpopulation
14	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03961932	A1: Abweichende Patientenpopulation
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
15	2016-004059-53	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004059-53	A1: Abweichende Patientenpopulation
16	2021-000452-19	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A1: Abweichende Patientenpopulation
17	2016-001736-35	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001736-35	A2: Abweichende Intervention
18	2017-004043-21	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004043-21	A1: Abweichende Intervention
19	2017-004042-14	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004042-14	A1: Abweichende Intervention
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)			
20	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled	A6: Abweichender Publikationstyp (keine

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894135	Ergebnisse verfügbar)
21	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Randomized, Double-blind, Open for Active Comparator, Parallel, Multi-center Phase II Study to Explore the Efficacy, Safety and Tolerability of BG2109 Compared With Cetrorelix During COH in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05738382	A2: Abweichende Intervention
22	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of BG2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05620355	A1: Abweichende Patientenpopulation
23	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05440383	A1: Abweichende Patientenpopulation
24	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05445167	A1: Abweichende Patientenpopulation
25	EUCTR2021-000452-19-PL	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000452-19-PL	A1: Abweichende Patientenpopulation
26	EUCTR2021-000452-19-HU	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000452-19-HU	A1: Abweichende Patientenpopulation
27	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962049	A1: Abweichende Patientenpopulation
28	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in	A1: Abweichende

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961932	Patientenpopulation
29	EUCTR2017-004042-14-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004042-14-FR	A2: Abweichende Intervention
30	EUCTR2017-004043-21-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004043-21-FR	A2: Abweichende Intervention
31	EUCTR2016-004059-53-HU	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. - Primrose 2. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004059-53-HU	A1: Abweichende Patientenpopulation
32	NCT03070899	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070899	A1: Abweichende Patientenpopulation
33	NCT03070951	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070951	A1: Abweichende Patientenpopulation
34	EUCTR2016-001736-35-PL	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. - EDELWEISS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001736-35-PL	A2: Abweichende Intervention
35	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With	A2: Abweichende Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778919	
36	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2b Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis Associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778399	A2: Abweichende Intervention
37	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(3). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01629420	A2: Abweichende Intervention
38	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(2). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533532	A2: Abweichende Intervention
39	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2011. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395940	A2: Abweichende Intervention

Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Placebo

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03232281	Ipsen. 2017. Study to Compare the Oestradiol Suppression, Clinical Efficacy and Safety of Two Formulations of Triptorelin (Triptorelin Pamoate PR 3-month and Triptorelin Acetate PR 1-month) in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03232281	A3: Abweichende Vergleichstherapie
2	NCT06525155	Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto. 2024. Effect GnRH Agonist Administration in Endometriosis Cyst Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06525155	A3: Abweichende Vergleichstherapie
3	NCT03931915	Ltd. ASKA Pharmaceutical Co.. 2019. Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03931915	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
4	NCT01452685	Takeda. 2012. A Long-term Extension Study of TAK-385 in the Treatment of Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01452685	A2: Abweichende Intervention
5	NCT01458301	Takeda. 2011. Efficacy and Safety of TAK-385 in the Treatment of Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01458301	A7: Kürzere Studiendauer
6	NCT03717870	Università degli Studi dell'Insubria. 2023. Surgery and ART For Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03717870	A3: Abweichende Vergleichstherapie
7	NCT05739123	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2023. Relugolix Pregnancy Registry: An Observational Study of the Safety of Relugolix-Containing Therapy Exposure in Pregnant Women and Their Offspring. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05739123	A5: Abweichender Studientyp
8	NCT02400801	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2013. Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Downregulation Versus Oral Anticonception Prior to ART in Postoperative Endometriosis Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02400801	A3: Abweichende Vergleichstherapie
9	NCT05151016	Women's Hospital School Of Medicine Zhejiang University. 2021. Long-term Use of Mifepristone in the Treatment of Adenomyosis (LUOMITTOA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05151016	A3: Abweichende Vergleichstherapie
10	NCT00735852	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. 2008. Decapeptyl SR With Livial Add Back Therapy in the Management of Chronic Cyclical Pelvic Pain in Pre Menopausal Women. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00735852	A5: Abweichender Studientyp
11	NCT01942369	Ipsen. 2013. A Study to Describe the Efficacy of Diphereline Following Conservative Surgery in Deep Infiltrating Endometriosis (DIE) Patients Over a Period of 24 Months (DIE-NIS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01942369	A5: Abweichender Studientyp
12	NCT01581359	Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe. 2012. The Effect of Pre-treatment With GnRH Analogues Prior in Vitro Fertilization in Patients With Endometriosis (ENDOFIV). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01581359	A3: Abweichende Vergleichstherapie
13	NCT00225199	Bayer. 2004. Efficacy and Safety of SH T00660AA in Treatment of Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00225199	A7: Kürzere Studiendauer
14	NCT02093390	Inc. Millennium Pharmaceuticals. 2014. A Phase 1 Study to Evaluate the Effects of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of TAK-385 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02093390	A3: Abweichende Vergleichstherapie
15	NCT00225186	Bayer. 2004. Safety and Efficacy of SH T00660AA in Treatment of Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00225186	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
16	NCT04071574	Lebanese University. 2018. Comparative Study on the Efficacy of Ovarian Stimulation Protocols on the Success Rate of ICSI in Female Infertility (CS-EOSP-ICSI). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04071574	A5: Abweichender Studientyp
17	NCT06581679	Zagazig University. 2023. Adenomyosis and Pregnancy: Levonorgestrel vs. GnRH for Blastocyst Transfer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06581679	A3: Abweichende Vergleichstherapie
18	NCT01973816	Rouen University Hospital. 2014. Medical Versus SURgical Treatments of Rectal Endometriosis (MESURE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01973816	A3: Abweichende Vergleichstherapie
19	NCT05862272	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2023. A Phase 3B Study to Evaluate Bone Mineral Density with Long-Term Use of Relugolix Combination Tablet in Women with Uterine Fibroids or Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05862272	A5: Abweichender Studientyp
20	NCT03778359	Taiwan Taipei Veterans General Hospital. 2005. Comparison of the Operation and Medical Treatment of Endometriosis and Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03778359	A3: Abweichende Vergleichstherapie
21	NCT02737800	Kasr El Aini Hospital. 2016. Effect of Prolonged GnRh Agonists on Results of Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) in Endometrioma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02737800	A4: Abweichende Endpunkte
22	NCT04356664	Hopital Foch. 2021. Benefit of GnRH Agonist Before Frozen Embryo Transfer in Patients With Endometriosis and/or Adenomyosis (DECATEC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04356664	A3: Abweichende Vergleichstherapie
23	NCT01822080	Bayer. 2013. Phase 3 Study of Dienogest for the Treatment of Endometriosis in Chinese Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01822080	A2: Abweichende Intervention
24	NCT04500743	Egypt National Research Centre. 2018. Role of Suppression of Endometriosis With Progestins Before IVF-ET. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04500743	A3: Abweichende Vergleichstherapie
25	NCT06145438	Universitas Diponegoro. 2023. Comparing the Safety and Efficacy in the Use of Hormonal Therapy on Endometriosis Patients After Conservative Surgery (ENDOSafe). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06145438	A3: Abweichende Vergleichstherapie
26	NCT01125488	Taiwan Taipei Veterans General Hospital. 2008. Maintenance Therapy of Levonorgestrel-releasing Intrauterine System (LNG-IUS) to Prevent the Recurrence of Symptomatic Endometriosis After Conservative Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01125488	A3: Abweichende Vergleichstherapie
27	NCT02807363	Enteris BioPharma Inc.. 2017. A Study of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Orally Administered Leuprolide in Healthy Female Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807363	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
28	NCT05013242	Mansoura University. 2020. Goserline Acetate VS Dienogest in Endometriosi. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013242	A7: Kürzere Studiendauer
29	NCT05937490	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena. 2023. Adenomyosis and ART (ADENOFERT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05937490	A3: Abweichende Vergleichstherapie
30	NCT03991520	San Diego University of California. 2020. Pilot Study of the IL-1 Antagonist Anakinra for the Treatment of Endometriosis Related Symptoms. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991520	A2: Abweichende Intervention
31	NCT01294371	Abbott) AbbVie (prior sponsor. 2011. Observational Program to Assess Routine Use of Add-back Therapy in Patients With Endometriosis in Russian Federation, Planned for 6-month Course of Lucrin Depot® (Leuprorelin). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01294371	A5: Abweichender Studientyp
32	NCT03654274	Myovant Sciences GmbH. 2018. SPIRIT EXTENSION: Efficacy and Safety Extension Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03654274	A5: Abweichender Studientyp
33	NCT00458458	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2004. Treatment of Endometriosis With Norethindrone Acetate (NA) VS. Gonadotropin- Releasing Hormone (GnRH) Agonist (Lupron Depot 11.25 mg). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00458458	A3: Abweichende Vergleichstherapie
34	NCT06106932	University of Patras. 2015. GnRH-a on Angiogenesis of Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06106932	A3: Abweichende Vergleichstherapie
35	NCT02158845	University of Sao Paulo. 2010. Levonorgestrel-releasing Intrauterine System in Patients With Endometriosis (SIU-LNG). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02158845	A3: Abweichende Vergleichstherapie
36	NCT05739136	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2025. MYFEMBREE®: A Retrospective Cohort Study Using an Administrative Healthcare Database to Assess Pregnancy Outcomes in Women Treated With Relugolix Combination Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05739136	A5: Abweichender Studientyp
37	NCT03204331	Myovant Sciences GmbH. 2017. SPIRIT 2: Efficacy and Safety Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03204331	A2: Abweichende Intervention
38	NCT03204318	Myovant Sciences GmbH. 2017. SPIRIT 1: Efficacy and Safety Study of Relugolix in Women With Endometriosis-Associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03204318	A2: Abweichende Intervention
39	NCT03940807	Toulouse University Hospital. 2022. Impact of Ultra-long Versus Long Down-regulation Protocol on	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		IVF/ICSI in Adenomyosis (ADENOFIV). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03940807	
40	NCT00621179	Colorado Center for Reproductive Medicine. 2003. Endometrial Markers and Response of Endometriosis Patients to Prolonged GnRH Agonist Prior to IVF (IntegrinIVF). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00621179	A4: Abweichende Endpunkte
41	NCT00797225	AbbVie. 2008. Efficacy and Safety Study of Elagolix Versus Placebo or Leuprorelin Acetate in Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00797225	A2: Abweichende Intervention <i>und</i> A3: Abweichende Vergleichstherapie <i>in Kombination mit</i> A7: Kürzerer Studiendauer
42	NCT01767090	Astellas Pharma Europe B.V.. 2012. A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Different Doses of ASP1707 Compared to Placebo for Endometriosis Associated Pelvic Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01767090	A2: Abweichende Intervention <i>und</i> A3: Abweichende Vergleichstherapie <i>in Kombination mit</i> A7: Kürzerer Studiendauer
43	NCT01712763	Italy Centre for Endocrinology and Reproductive Medicine. 2012. Degarelix in the Treatment of Endometriosis Recurrence. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01712763	A3: Abweichende Vergleichstherapie
44	NCT04808843	Bayer. 2022. A Study to Learn More About How Safe Dienogest is and How Well it Works Under Real World Conditions in Indian Women With Endometriosis (VISAGE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04808843	A5: Abweichender Studientyp
45	NCT01788722	Bayer. 2013. Regulatory Post Marketing Surveillance Study in Korea. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01788722	A5: Abweichender Studientyp
46	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd.. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778919	A3: Abweichende Vergleichstherapie <i>in Kombination mit</i> A7: Kürzerer Studiendauer
47	NCT01283724	Bayer. 2011. Visanne Study to Assess Safety in Adolescents (VISADO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01283724	A1: Abweichende Patientenpopulation
48	NCT02203331	Bayer. 2014. Bay98-7196, Dose Finding / POC Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02203331	A7: Kürzere Studiendauer
49	NCT01595724	Bayer. 2012. Daily Practice Treatment and Influence of Visanne on the Patient Assessment of Quality of Life (DIVA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01595724	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
50	NCT02425462	Bayer. 2015. To Evaluate Effectiveness of Visanne in Improving Quality of Life in Asian Women With Endometriosis (ENVISIOeN). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02425462	A5: Abweichender Studientyp
51	NCT04445025	Colorado Center for Reproductive Medicine. 2020. Comparison Elagolix vs Depot Leuprolide Prior to Frozen Embryo Transfers in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04445025	A3: Abweichende Vergleichstherapie
52	NCT00938496	AstraZeneca. 2009. Non-Interventional Study of Zoladex in Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00938496	A3: Abweichende Vergleichstherapie
53	NCT02599077	Fundación Santa Fe de Bogota. 2015. Impact vs. Dienogest: A Combined Oral Contraceptive in the Size of Endometriomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02599077	A3: Abweichende Vergleichstherapie
54	NCT03789123	Bagcilar Training and Research Hospital. 2019. Effects of Dienogest and Dienogest Plus Estradiol Valerate in Ovarian Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03789123	A3: Abweichende Vergleichstherapie
55	NCT03890042	Assiut University. 2019. Dienogest for Treatment of Adenomyotic Uteri. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03890042	A3: Abweichende Vergleichstherapie
56	NCT05751876	National Taiwan University Hospital. 2018. Dienogest in Perimenopausal Women With Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05751876	A3: Abweichende Vergleichstherapie
57	NCT06439524	Main Line Health. 2024. The Effect of Medical Management Following Excisional Surgery for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06439524	A3: Abweichende Vergleichstherapie
58	NCT02385448	The University of Hong Kong. 2015. Comparing the Use of Dienogest and Combined Oral Contraceptive Pills (Microgynon) to Reduce the Risk of Recurrence of Endometriotic Cyst After Conservative Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02385448	A3: Abweichende Vergleichstherapie
59	NCT05096065	Enteris BioPharma Inc.. 2022. Study to Evaluate the Pharmacodynamics and Efficacy of Leuprolide Tablets (Ovarest®) in Women With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05096065	A3: Abweichende Vergleichstherapie
60	NCT01769781	Italy Centre for Endocrinology and Reproductive Medicine. 2013. Anastrozole Plus GnRH-agonist in the Treatment of Endometriosis Recurrence. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01769781	A3: Abweichende Vergleichstherapie
61	NCT03421639	Italy Centre for Endocrinology and Reproductive Medicine. 2017. Aromatase Plus GnRH Analogue Versus GnRH Analog Alone in Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03421639	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
62	NCT00761683	AstraZeneca. 2008. Non-Interventional Study to Evaluate Effect of Zoladex In Endometriosis (ESIS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00761683	A3: Abweichende Vergleichstherapie
63	NCT05637073	University of Valencia. 2023. Effect of Management of the Endometrioma on Ovarian Reserve (IMTERO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05637073	A3: Abweichende Vergleichstherapie
64	NCT04756037	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2021. Study of the Safety and Contraceptive Efficacy of Relugolix Combination Therapy in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis Who Are at Risk for Pregnancy (SERENE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04756037	A3: Abweichende Vergleichstherapie
65	NCT05476172	Uludag University. 2021. The Effect of Dienogest vs. Norethindrone Acetate Treatment in Endometriosis (DINE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05476172	A3: Abweichende Vergleichstherapie
66	NCT00654524	Zhejiang University. 2008. Randomized Study of Gonadotropin-releasing-hormone Agonist (GnRH-a) or Expectant Management for Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00654524	A3: Abweichende Vergleichstherapie
67	NCT01269125	University of Ioannina. 2004. GnRH-a and Pregnancy Rate in In Vitro Fertilization (IVF) Cycles.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01269125	A3: Abweichende Vergleichstherapie
68	NCT03654144	Assiut University. 2018. Role of Dienogest in the Treatment of Patient With Symptomatic Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03654144	A3: Abweichende Vergleichstherapie
69	NCT06577974	Cairo University. 2024. Role of Medical Treatment in Endometriosis Patients Undergoing ICSI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06577974	A3: Abweichende Vergleichstherapie
70	NCT02728245	Seoul National University Hospital. 2017. Trial Comparing Preoperative Dienogest Therapy Followed by Surgery vs. Upfront Surgery to Save Ovarian Reserve in Young Women With Ovarian Endometrioma (DOROSY). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02728245	A2: Abweichende Intervention
71	NCT03784404	Cairo University. 2018. Trans-vaginal Aspiration of Small Ovarian Endometrioma. Comparison of Two Different Techniques Before ICSI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03784404	A3: Abweichende Vergleichstherapie
72	NCT03946722	London University College. 2020. Modified Downregulation for Women With Adenomyosis of the Uterus Prior to Frozen-thawed Embryo Transfer. (MODA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03946722	A3: Abweichende Vergleichstherapie
73	NCT03484546	Acibadem University. 2018. Optimum Menstrual Cycle Time for Endometrioma Excision. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03484546	A3: Abweichende Vergleichstherapie
74	NCT05697471	Far Eastern Memorial Hospital. 2023. Comparisons of the Therapeutic Effects of Dienogest and Danazol on Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05697471	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
75	NCT03349905	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2018. Deferred Versus Fresh Embryo Transfers (DEFETOSE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03349905	A2: Abweichende Intervention
76	NCT00229996	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2004. Medical Treatment of Endometriosis-Associated Pelvic Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00229996	A3: Abweichende Vergleichstherapie
77	NCT00034047	National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). 2002. Endometriosis : Traditional Medicine vs Hormone Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00034047	A3: Abweichende Vergleichstherapie
78	NCT01596985	Plasma Surgical Inc. 2010. Ovarian Endometrioma Ablation Using Plasma Energy Versus Cystectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01596985	A5: Abweichender Studientyp
79	NCT04495855	Bayer. 2020. A Study to Learn More About Using Dienogest to Treat Endometriosis in Chinese Participants (VISANNE OS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495855	A5: Abweichender Studientyp
80	NCT02393482	University of Cagliari. 2021. Psychological Impact of Amenorrhea in Women With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393482	A3: Abweichende Vergleichstherapie
81	NCT03142035	American University of Beirut Medical Center. 2017. Dienogest Versus GnRH-a Pre-treatment in Women With Endometriosis Undergoing IVF. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03142035	A4: Abweichende Endpunkte
82	NCT05272930	Gaziosmanpasa Research and Education Hospital. 2021. The Effect of Dionegeest Use on the Frequency of Fibromyalgia in Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05272930	A5: Abweichender Studientyp
83	NCT05152667	Wael Elbanna Clinic. 2021. Ambispective Study to Assess the Effect of Pretreatment With a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Versus Oral Progestin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05152667	A3: Abweichende Vergleichstherapie
84	NCT04306276	Ospedale Policlinico San Martino. 2020. Pretreatment With Dienogest in Women With Endometriosis Undergoing in Vitro-fertilization After a Previous Failed Cycle. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04306276	A5: Abweichender Studientyp
85	NCT04256200	American University of Beirut Medical Center. 2017. Efficacy of Dienogest Versus Oral Contraceptive Pills on Pain Associated With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04256200	A3: Abweichende Vergleichstherapie
86	NCT06414720	University of Udine. 2024. Salivary microRNA in Endometriosis: Correlation With Response to Progestin Therapy (ENDOmRNA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06414720	A5: Abweichender Studientyp
87	NCT06543550	Bio Meds Pharmaceutica Ltda. 2024. Comparison Between the Effects of Implantable Gestrinone and Oral	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Dienogest in the Treatment of Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06543550	
88	NCT01682642	AZ Jan Palfijn Gent. 2012. The Influence of Adjuvant Medical Treatment of Peritoneal Endometriosis on the Outcome of IVF. A Prospective Randomized Analysis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01682642	A4: Abweichende Endpunkte
89	NCT04374006	Indonesia University. 2019. Effects of Sulawesi Propolis Extract on Lesion Growth, Apoptotic and Inflammatory Activity of the Rat Endometriosis Tissue. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04374006	A1: Abweichende Patientenpopulation
90	NCT02779387	Peking University People's Hospital. 2016. Reproductive Outcome of EM Treated by GnRH-a Associated With Laparoscopy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02779387	A4: Abweichende Endpunkte
91	NCT06523530	Aristotle University Of Thessaloniki. 2024. Effect of a GnRH Analog on Hepatic Steatosis (EndomMASLD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06523530	A5: Abweichender Studientyp
92	NCT04203212	424 General Military Hospital. 2019. BMD Alterations and Bone and Muscle Parameters During Menstrual Cessation With GnRH. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04203212	A5: Abweichender Studientyp
93	NCT01697111	Bayer. 2012. Comparative Study of BAY86-5300 With an Extended Flexible Regimen for Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01697111	A2: Abweichende Intervention
94	NCT05801523	Prague Institute for the Care of Mother and Child, Czech Republic. 2023. Laparoscopic Therapy of Endometrioma: Sclerotherapy vs Cystectomy in Patients With Unfinished Reproductive Plans. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05801523	A3: Abweichende Vergleichstherapie
95	NCT06421857	Ain Shams Maternity Hospital. 2023. Hemostatic Measures During Laparoscopic Cystectomy for Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06421857	A3: Abweichende Vergleichstherapie
96	NCT01218581	Mansoura University. 2005. Aromatase Inhibitors or GnRH-a for Uterine Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01218581	A3: Abweichende Vergleichstherapie
97	NCT04962620	NPO Petrovax. 2019. Study of the Efficacy and Safety of Longidaze® for the Treatment of Patients With External Genital Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04962620	A3: Abweichende Vergleichstherapie
98	NCT00286351	Denmark Rigshospitalet. 2005. Use of Arimidex and Zoladex as Pretreatment to IVF in Women With Ovarian Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00286351	A5: Abweichender Studientyp
99	NCT05976529	Guangdong Women and Children Hospital. 2023. A Multicenter, Observational Clinical Study of Dydrogesterone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05976529	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
100	NCT06106919	Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes. 2023. Ovarian Blockade During Fertility Preservation in Patients With Endometriosis (PFENDO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06106919	A3: Abweichende Vergleichstherapie
101	NCT02308995	Aljazeera Hospital. 2014. Barbed Sutures Versus Conventional Sutures in Laparoscopic Excision of Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02308995	A3: Abweichende Vergleichstherapie
102	NCT05568940	McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. 2024. Evaluating Tibolone Add-back in Patients With Endometriosis and Fibroids (eTAPE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05568940	A5: Abweichender Studientyp
103	NCT01266421	Germany Center for Epidemiology and Health Research. 2010. Vianne Post-approval Observational Study (VIPOS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01266421	A5: Abweichender Studientyp
104	NCT02947724	Cairo University. 2016. Surgicel Reduces Ovarian Endometriomas Recurrence. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02947724	A3: Abweichende Vergleichstherapie
105	NCT05487092	The University of Hong Kong. 2022. Letrozole in Preventing Recurrence of Endometrioma Following Laparoscopic Ovarian Cystectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05487092	A2: Abweichende Intervention
106	NCT03826355	Hospital Clinic of Barcelona. 2017. Impact on Ovarian Reserve According to the Type of Ovarian Endometrioma Excision: Laser Versus Conventional Cystectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03826355	A3: Abweichende Vergleichstherapie
107	NCT02438735	Uludag University. 2015. Endometrioma Related Reduced Ovarian Reserve (ERROR). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02438735	A5: Abweichender Studientyp
108	NCT05279209	Yonsei University. 2021. Catheter-directed Sclerotherapy Versus Surgical Resection: Randomized Controlled Trial Comparing Ovarian Function and Therapeutic Efficacy After Treatment of Ovarian Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05279209	A3: Abweichende Vergleichstherapie
109	NCT02575248	Ain Shams University. 2014. Induction of Ovulation by Clomiphene Citrate Following Laparoscopic Surgery for Endometriosis Stage 1 and Stage 2 With and Without Suppression by Dienogest. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02575248	A3: Abweichende Vergleichstherapie
110	NCT04151173	Shanghai First Maternity and Infant Hospital. 2019. Assessment of Ovarian Reserve After Laparoscopic Cystectomy Versus Aspiration/Electrocoagulation in the Treatment of Ovarian Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04151173	A3: Abweichende Vergleichstherapie
111	NCT02669628	Hospital Universitari de Bellvitge. 2016. Antimüllerian Hormone in Endometriomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02669628	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
112	NCT03227640	Scientific Institute San Raffaele. 2016. The Impact on Ovarian Reserve of Ovarian Cystectomy Versus Laser Vaporization in the Treatment of Ovarian Endometrioma: a Randomized Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03227640	A3: Abweichende Vergleichstherapie
113	NCT01425333	Saad Amer. 2011. The Impact of Surgical Treatment of Endometriomas on Ovarian Reserve. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01425333	A3: Abweichende Vergleichstherapie
114	NCT02685644	Ankara University. 2016. Association Between Laparoscopic Removal of Endometriomas and Anti-mullerian Hormone Levels. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02685644	A3: Abweichende Vergleichstherapie
115	NCT02472873	Meir Medical Center. 2015. Efficacy of Aspiration and Sclerotherapy During Laparoscopy Using 95% Ethanol for the Treatment of Endometriomas (EASLETE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02472873	A5: Abweichender Studientyp
116	NCT05357924	Medical University of Vienna. 2022. Evaluating Ovarian Reserve After Conventional Laparoscopy Versus Robotic Surgery for Bilateral Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05357924	A3: Abweichende Vergleichstherapie
117	NCT03586063	Ipsen. 2011. Study of Diphereline 3.75 mg Treatment In Women Suffering From Internal Genital Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03586063	A5: Abweichender Studientyp
118	NCT04665414	University Hospital Muenster. 2017. Diagnosis of Adenomyosis Using Ultrasound, Elastography and MRI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04665414	A5: Abweichender Studientyp
119	NCT03615352	Shaimaa Mostafa Mohammed Refaay El shemy. 2018. Laparoscopic Ovarian Cystectomy Versus Aspiration and Coagulation in Ovarian Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03615352	A3: Abweichende Vergleichstherapie
120	NCT04372836	Yonsei University. 2018. Vasopressin Injection Technique to Preserve Ovarian Reserve in Surgery for Unilateral Ovarian Endometriomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04372836	A3: Abweichende Vergleichstherapie
121	NCT04452123	Czech Republic Charles University. 2020. Endometrioma Treatment and Ovarian Function (EnTOF). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04452123	A3: Abweichende Vergleichstherapie
122	NCT02350790	Milton S. Hershey Medical Center. 2013. Robotic Surgical Management of Endometriosis: Excision Versus Ablation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02350790	A3: Abweichende Vergleichstherapie
123	NCT01808170	Ain Shams University. 2013. Laparoscopic Ovarian Cystectomy of Endometrioma vs Deroofing and Ovarian Reserve. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01808170	A3: Abweichende Vergleichstherapie
124	NCT06445179	GCS Ramsay Santé pour l'Enseignement et la Recherche. 2024. ENDOmetriosis Robotic Assisted Surgery (ENDO-RAS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06445179	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
125	NCT05837624	McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre. 2024. Estetrol/Drospirenone to Reduce the Average Size of Endometriomas (ERASE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05837624	A5: Abweichender Studientyp
126	NCT04039204	Wake Forest University Health Sciences. 2022. Elagolix for Fertility Enhancement Clinical Trial (EFFECT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04039204	A2: Abweichende Intervention
127	NCT04704115	Lille University Hospital. 2021. The Therapy of Large Endometrioma (ENDOKYSTE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704115	A5: Abweichender Studientyp
128	NCT06219044	University of Cagliari. 2021. Evaluation of Ovarian Reserve and Recurrence Rate After DWLS Diode Laser OMA Vaporization (OMAlaser). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06219044	A5: Abweichender Studientyp
129	NCT02165917	Pius-Hospital Oldenburg. 2015. Study to Compare Peritoneal Ablation by Excision Only and Excision With the Use of an Adhesion Barrier. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02165917	A3: Abweichende Vergleichstherapie
130	NCT04178876	Catholic University of the Sacred Heart. 2019. Comparison of Laparoscopic Endometrioma Stripping Versus Ethanol Sclerotherapy (CLESS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04178876	A3: Abweichende Vergleichstherapie
131	NCT06438744	Indonesia University. 2023. The Role of Thread Embedding Acupuncture for Pain and Quality of Life in Endometriosis Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06438744	A3: Abweichende Vergleichstherapie
132	NCT01268930	Ankara University. 2010. Comparison of Hemostatic Matrix and Bipolar Coagulation in Surgical Treatment of Endometriomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01268930	A3: Abweichende Vergleichstherapie
133	NCT03585309	Ain Shams University. 2018. The Impact of Electrocoagulation on Ovarian Reserve After Laparoscopic Excision of Ovarian Cysts.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03585309	A3: Abweichende Vergleichstherapie
134	NCT02350452	University of Cagliari. 2015. Impact on Ovarian Reserve of Diode Laser vs Bipolar Coagulation of Endometriomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02350452	A3: Abweichende Vergleichstherapie
135	NCT03104309	Assiut University. 2015. Levonorgestrel Intrauterine System and Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104309	A5: Abweichender Studientyp
136	NCT05130190	University of Texas Southwestern Medical Center. 2022. Radiofrequency Ablation of Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130190	A3: Abweichende Vergleichstherapie
137	NCT04639063	Al-Azhar University. 2020. Assessment of Surgically Removed Abdominal Wall Endometriomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639063	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
138	NCT00989118	Hospital Clinic of Barcelona. 2000. Randomized Study on Endometrioma Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00989118	A3: Abweichende Vergleichstherapie
139	NCT04151433	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2019. Conservative Endometrioma Surgery (BLAST). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04151433	A3: Abweichende Vergleichstherapie
140	NCT01065168	Mahidol University. 2009. Serial Measurement of Serum Antimüllerian Hormone in Women Undergoing Laparoscopic Cystectomy of Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01065168	A3: Abweichende Vergleichstherapie
141	NCT06174792	University of Palermo. 2023. Evaluation of the Efficacy and Safety of Drospirenone in the Treatment of Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06174792	A5: Abweichender Studientyp
142	NCT02754648	Ain Shams University. 2015. Three Different Laparoscopic Approaches for Ovarian Endometrioma and the Effect on Ovarian Reserve. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02754648	A3: Abweichende Vergleichstherapie
143	NCT05677269	Leiden University Medical Center. 2023. The (Cost-)Effectiveness of Surgical Excision of Colorectal Endometriosis Compared to ART Treatment Trajectory (TOSCA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05677269	A5: Abweichender Studientyp
144	NCT04791033	Oslo University Hospital. 2021. Quality of Life After Hysterectomy (AdenoQOL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04791033	A5: Abweichender Studientyp
145	NCT03824054	Catholic University of the Sacred Heart. 2005. Quality of Life in Patients Undergoing Colorectal Resection for Deep Infiltrating Endometriosis (ENDO-RESECT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03824054	A5: Abweichender Studientyp
146	NCT03457207	Cairo University. 2015. Mini Laparotomy With Laparoscopy for Management of Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03457207	A5: Abweichender Studientyp
147	NCT03571776	Hospital Universitari de Bellvitge. 2018. Anti-müllerian Hormone (AMH) After Treatment of Endometriomas With Alcohol Sclerotherapy Versus Surgery: Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03571776	A3: Abweichende Vergleichstherapie
148	NCT04816357	Zurich University of Applied Sciences. 2021. Identification of Endometriosis and Migraine Criteria in Women With the Comorbidity of Both Conditions in Comparison With Women Who Only Suffer From Endometriosis - A Pilot Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04816357	A5: Abweichender Studientyp
149	NCT04081532	University of Edinburgh. 2019. The Effectiveness of Laparoscopic Treatment of Superficial Endometriosis for Managing Chronic Pelvic Pain (ESPrIT1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04081532	A3: Abweichende Vergleichstherapie
150	NCT04830085	Mersin University. 2017. Factors Associated With Adenomyosis and a Clinical Scoring System for the Diagnosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04830085	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
151	NCT03744507	Myovant Sciences GmbH. 2018. Bone Mineral Density in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03744507	A5: Abweichender Studientyp
152	NCT03620838	Uludag University. 2019. Endometrioma Per se Versus Treatment Related Reduction in Ovarian Reserve (ERROR-2 Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03620838	A5: Abweichender Studientyp
153	NCT05162794	University of Aarhus. 2022. Is Laparoscopic Excision for Peritoneal Endometriosis Helpful or Harmful?. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05162794	A3: Abweichende Vergleichstherapie
154	NCT02282943	Mr Andrew Kent. 2002. Carbon Dioxide-laser Versus Harmonic Scalpel in the Treatment of Pelvic Pain Due to Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02282943	A3: Abweichende Vergleichstherapie
155	NCT01791413	Mahidol University. 2012. Effect of Pre-operative Depo Medroxyprogesterone Acetate on Serum Anti-mullerian Hormone Level After Laparoscopic Ovarian Cystectomy of Endometriomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01791413	A4: Abweichende Endpunkte
156	NCT02513953	Ruby Hall IVF and Endoscopy Centre. 2015. Case Report of Endometrioma in Layers of Broad Ligament. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02513953	A5: Abweichender Studientyp
157	NCT00461838	Gasthuisberg University Hospital. 1996. Outcome After Multidisciplinary CO2 Laser Laparoscopic Excision of Deep Infiltrating Colorectal Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00461838	A5: Abweichender Studientyp
158	NCT04209127	Karolinska Institutet. 2020. Comparing Efficacy of Microwave vs Embolization Treatment for Adenomyosis (ADENOMIC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209127	A3: Abweichende Vergleichstherapie
159	NCT04333017	Hospices Civils de Lyon. 2020. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Parietal Endometriosis (PRFA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04333017	A5: Abweichender Studientyp
160	NCT02294825	Rouen University Hospital. 2009. The North-West Inter Regional Female Cohort for Patients With Endometriosis (CIRENDO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02294825	A5: Abweichender Studientyp
161	NCT01064128	Samsung Medical Center. 2010. Study of Different Pain Scores in Single-Port Access (SPA) Laparoscopic Hysterectomy Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01064128	A3: Abweichende Vergleichstherapie
162	NCT00930696	KU Leuven. 2005. Effects of Extensive Abdominal Lavage on Postoperative Inflammation Following Full Thickness Excision of Deep Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00930696	A3: Abweichende Vergleichstherapie
163	NCT04233983	Uludag University. 2020. Surgery Before Embryo Transfer in ERROR (Endometrioma Related Reduction	A4: Abweichende Endpunkte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		in Ovarian Reserve). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233983	
164	NCT01483417	Samsung Medical Center. 2011. Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS) Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01483417	A3: Abweichende Vergleichstherapie
165	NCT02201719	Oslo University Hospital. 2014. Norwegian Adenomyosis Study I (NAPPED I). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02201719	A5: Abweichender Studientyp
166	NCT00462176	Gasthuisberg University Hospital. 2004. Laparoscopic Segmental Bowel Resection for Deep Infiltrating Colorectal Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00462176	A5: Abweichender Studientyp
167	NCT03565848	Università degli Studi dell'Insubria. 2022. Mesenteric Sparing Surgery in Laparoscopic Colorectal Resection for Endometriosis (IRE-1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03565848	A5: Abweichender Studientyp
168	NCT01291576	Rouen University Hospital. 2011. Functional Outcomes of Surgical Management of Deep Endometriosis Infiltrating the Rectum (ENDORE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01291576	A3: Abweichende Vergleichstherapie
169	NCT05597644	Assiut University. 2023. Role of Uterine Artery Embolization in Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05597644	A5: Abweichender Studientyp
170	NCT04461899	Hospices Civils de Lyon. 2020. Changes in Serum antimüllerian Hormone Levels in Patients 3 and 12 Months After Endometrioma Sclerotherapy (ENDOPAL AMH). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04461899	A5: Abweichender Studientyp
171	NCT06313411	Strasbourg University Hospital, France. 2022. How do I Perform a Laparoscopic Removal of a Pelvic Retroperitoneal Schwannoma (PRS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06313411	A5: Abweichender Studientyp
172	NCT01793584	University of Texas Southwestern Medical Center. 2013. Surgical Success After Laparoscopic vs Abdominal Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01793584	A3: Abweichende Vergleichstherapie
173	NCT06663553	West China Second University Hospital. 2024. Comparing the Efficacy of TU-LESS and VNOTES for Hysterectomy of Enlarged Uterus. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06663553	A3: Abweichende Vergleichstherapie
174	NCT05362838	Medical University of Vienna. 2022. Conventional Laparoscopy Versus Robotic Surgery for Pain Relief in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05362838	A3: Abweichende Vergleichstherapie
175	NCT04394468	Ghent University Hospital. 2020. The Use of plasmaJet During Operative Laparoscopy for Endometriosis (PLASMA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04394468	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
176	NCT05682690	IRCCS Sacro Cuore Don Calabria di Negrar. 2022. Laparoscopic Eradication of Deep Endometriosis With Nerve-sparing Rectosigmoid Segmental Resection (RSRES_NERVSP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05682690	A5: Abweichender Studientyp
177	NCT04398641	MSc. Univ.-Doz. Dr.med.univ. Gernot Hudelist. 2020. Surgery for Lower Rectum Deep Endometriosis (Segmental/Disc) - Prospective Comparison of Digestive Symptoms and Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398641	A5: Abweichender Studientyp
178	NCT00001848	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 1998. The Safety and Effectiveness of Surgery With or Without Raloxifene for the Treatment of Pelvic Pain Caused by Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00001848	A2: Abweichende Intervention
179	NCT06577233	Baylor College of Medicine. 2024. Superior Hypogastric Nerve Plexus Block With Bupivacaine After Robotic Resection of Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06577233	A3: Abweichende Vergleichstherapie
180	NCT01953250	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2012. Functional Outcome in Patients That Underwent Laparoscopic Sigmoid and/or Rectum Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01953250	A5: Abweichender Studientyp
181	NCT02197923	Oslo University Hospital. 2014. Norwegian Adenomyosis Study II: Gene Expression Profiling of Adenomyosis (NAPPED II). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02197923	A5: Abweichender Studientyp
182	NCT05312528	Bagcilar Training and Research Hospital. 2018. Evaluation of New Biomarkers in Stage 3 and 4 Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05312528	A5: Abweichender Studientyp
183	NCT06470594	University of Campania "Luigi Vanvitelli". 2024. Superficial and Deep Endometriosis: Role of Systemic Inflammation as a Marker of Clinical, Surgical, and Reproductive Outcomes (ESPRIMO-CCR). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06470594	A5: Abweichender Studientyp
184	NCT02340533	Egypt Woman's Health University Hospital. 2015. Histopathological Diagnosis of Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02340533	A5: Abweichender Studientyp
185	NCT01556204	The Cleveland Clinic. 2012. Laparoscopy vs. Robotic Surgery for Endometriosis (LAROSE): a Prospective Randomized Controlled Trial (LAROSE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01556204	A3: Abweichende Vergleichstherapie
186	NCT05499884	Lille University Hospital. 2022. Feasibility and Potential Aids of Intra-operative Endo-vaginal Ultrasound When Performing Rectal Shaving for Endometriosis (ECHOENDO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05499884	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
187	NCT02954757	Hong Kong Queen Mary Hospital. 2016. High-intensity Focused Ultrasound in Treatment of Uterine Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954757	A5: Abweichender Studientyp
188	NCT01821001	Mayo Clinic. 2013. Vaginal Bromocriptine for Treatment of Adenomyosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01821001	A5: Abweichender Studientyp
189	NCT06373822	Université Catholique de Louvain. 2024. New Perspectives in Adenomyosis Pathogenesis With Epigenetic Analysis and miRNAs (ADENO-MIRNA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06373822	A5: Abweichender Studientyp
190	NCT03744143	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. 2019. Surgical Eradication of Deep Infiltrating Endometriosis of the Vagina (ENDO-VAG-r). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03744143	A5: Abweichender Studientyp
191	NCT03120078	El Paso Texas Tech University Health Sciences Center. 2017. A Prospective Study of Diagnostic Accuracy of Ultrasound. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03120078	A5: Abweichender Studientyp
192	NCT00155870	National Taiwan University Hospital. 2005. Health-Related QoL Among Women Receiving Hysterectomy in NTUH. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00155870	A5: Abweichender Studientyp
193	NCT02973854	St. Louis University. 2016. Activation of the Sphingosine-1-phosphate (S1P) to S1P1 Receptor Subtype (S1PR1) Axis in Patients With Endometriosis: Identification of Potential Relevant Biomarkers to Diagnose and Treat (S1P1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02973854	A5: Abweichender Studientyp
194	NCT05367258	Ospedale Maggiore Policlinico Fondazione IRCCS Ca' Granda. 2022. Umbilical Endometriosis: a Comparison of Medical and Surgical Therapy and Pathogenetic Considerations (UMBEND). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05367258	A5: Abweichender Studientyp
195	NCT06386276	Casa di Cura Privata 'Malzoni - Villa dei Platani' S.P.A. 2023. Surgical Treatment of Women With Deep Endometriosis (TrEnd). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06386276	A5: Abweichender Studientyp
196	NCT03792009	Kangbuk Samsung Hospital. 2019. Paracervical Block in Laparoscopic Hysterectomy (PALAPA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03792009	A3: Abweichende Vergleichstherapie
197	NCT02102529	Kepler University Hospital. 2014. Survey: Clinical Outcome After Bowel Resection in Women Due to Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02102529	A5: Abweichender Studientyp
198	NCT06286371	Uludag University. 2023. Pelvic Neuro-Angiogenesis in Deep Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06286371	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
199	NCT03779256	Oslo University Hospital. 2018. Bowel ENDometriosis; Evaluation of Diagnostics and Quality of Life (ENDO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03779256	A5: Abweichender Studientyp
200	NCT04129879	Acibadem University. 2014. a Novel Surgical Approach for Endometriosis Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04129879	A5: Abweichender Studientyp
201	NCT03899935	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. 2010. Laparoscopy for Endometriosis in Obese Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899935	A5: Abweichender Studientyp
202	NCT01564602	Taiwan Taipei Veterans General Hospital. 2011. To Compare to 2-channel and Multiple-channel Single Port Laparoscopic-assisted Vaginal Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01564602	A5: Abweichender Studientyp
203	NCT02471443	Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust. 2004. Laparoscopic Surgery for Severe Recto-vaginal Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02471443	A5: Abweichender Studientyp
204	NCT03532074	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. 2018. Indocyanine Green and Rectosigmoid Endometriosis (vincendo). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03532074	A5: Abweichender Studientyp
205	NCT04204707	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2019. Patient Reported Outcomes After Surgery for Rectal Endometriosis (PROCURE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04204707	A3: Abweichende Vergleichstherapie
206	NCT06314126	University of Palermo. 2024. Evaluation of D-Chiro-Inositol Treatment in Women With Endometriosis (ENDO-DCI). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06314126	A2: Abweichende Intervention
207	NCT03430609	Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 2018. Ovarian Function After Use of Various Hemostatic Techniques During Treatment for Endometrioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03430609	A3: Abweichende Vergleichstherapie
208	NCT01105897	PaijatHame Central Hospital. 2005. Prospective Study of the Outcomes of the Surgical Treatment of Deeply Infiltrating Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01105897	A5: Abweichender Studientyp
209	NCT04355312	Clermont-Ferrand University Hospital. 2020. Using INDOcyanine Green to Analyse Ovarian Vascularization After Ovarian Laparoscopic CYSectomy (KYSINDO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04355312	A5: Abweichender Studientyp
210	NCT04338035	Ospedale Policlinico San Martino. 2009. Fertility in Untreated Rectosigmoid Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338035	A5: Abweichender Studientyp
211	NCT04669756	University Hospital Muenster. 2018. Ovariopexy for Adhesion Prevention After Laparoscopic Removal of	A7: Kürzere Studiendauer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Endometriosis of the Pelvic Side Wall or the Ovary. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04669756	
212	NCT01048931	Taiwan Taipei Veterans General Hospital. 2009. Single-port Access Laparoscopic-assisted Vaginal Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01048931	A3: Abweichende Vergleichstherapie
213	NCT04013126	Israel HaEmek Medical Center. 2019. Endothelial Dysfunction Among Woman With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04013126	A5: Abweichender Studientyp
214	NCT02997787	Kayseri Education and Research Hospital. 2016. New Inflammation Markers for Distinguishing Uterine Adenomyosis and Leiomyoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02997787	A5: Abweichender Studientyp
215	NCT03900507	Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital. 2018. Postoperative Results of Incisional Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03900507	A5: Abweichender Studientyp
216	NCT06132009	Bagcilar Training and Research Hospital. 2022. Predictive Value of Preoperative Evaluation in Cases of Recurrent Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06132009	A5: Abweichender Studientyp
217	NCT00939861	Paris Tenon Hospital. 2006. Laparoscopy Versus Laparotomy for Colorectal Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00939861	A3: Abweichende Vergleichstherapie
218	NCT04669769	University Hospital Muenster. 2019. Retrospective Analysis of Results of Surgery for Deep Bowel Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04669769	A5: Abweichender Studientyp
219	NCT06254716	Fudan University. 2024. A Study on the Prognosis of Two Different Surgery Methods in Patients With Rectal Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06254716	A5: Abweichender Studientyp
220	NCT06268951	Mayo Clinic. 2024. Recovery and Symptom Relief Following Percutaneous Ablation of Abdominal Wall Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06268951	A5: Abweichender Studientyp
221	NCT03332004	Catholic University of the Sacred Heart. 2016. Near-infrared Fluorescence Imaging as a Supportive Tool for Localisation of Deep Infiltrating Endometriosis During Laparoscopy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03332004	A3: Abweichende Vergleichstherapie
222	NCT02038985	AdventHealth. 2013. Fluorescence Imaging + ICG Dye for Use in the Visual Diagnosis of Endometriosis (FIREFLY). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02038985	A3: Abweichende Vergleichstherapie
223	NCT02975219	University Medical Center Groningen. 2017. Feasibility Study of Using Molecular Fluorescence Guided Surgery in Endometriosis (Endo-light). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02975219	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
224	NCT04109378	Semmelweis University. 2019. The Impact of NOSE-colectomy on Fertility and Quality of Life Among Patients With Colorectal Endometriosis (NOSERES). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04109378	A3: Abweichende Vergleichstherapie
225	NCT05812937	University of Palermo. 2022. Intraoperative Intraabdominal Ultrasound for Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05812937	A5: Abweichender Studientyp
226	NCT06502548	Toulouse University Hospital. 2024. Endometriosis Transcriptomic Cell Atlas (EDISON). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06502548	A5: Abweichender Studientyp
227	NCT01628432	Tours University Hospital. 2012. Effect of Salpingectomy During Conservative Hysterectomy (SALPINGOVA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01628432	A3: Abweichende Vergleichstherapie
228	NCT04783623	Peking Union Medical College Hospital. 2021. Cohort Study of Endometriosis at Different Sites. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04783623	A3: Abweichende Vergleichstherapie
229	NCT02233621	Angers University Hospital. 2012. Assessment of Performance of [18F]-FES for Endometriosis Diagnosis (ENDOTEP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02233621	A5: Abweichender Studientyp
230	NCT06356831	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil. 2024. National Registry of Surgical Treatment and Percutaneous Cryoablation of Parietal Endometriosis (Endomercyo). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356831	A5: Abweichender Studientyp
231	NCT04177511	Hopital Foch. 2021. Treatment of Chronic Pelvic Pain Due to Endometriosis by Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (Stim-Endom). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04177511	A2: Abweichende Intervention
232	NCT01989260	University College London Hospitals. 2013. Post-operative Ovarian Adhesion Study in Women With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01989260	A2: Abweichende Intervention
233	NCT03935165	Catholic University of the Sacred Heart. 2016. Prospective Evaluation of Near-infrared Fluorescence Imaging Use as a Supportive Tool in Deep Infiltrating Endometriosis Surgery (GRE-Endo-2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03935165	A5: Abweichender Studientyp
234	NCT01911962	Sun Yat-Sen University First Affiliated Hospital. 2011. A Prospective Randomized Controlled Study of Natural Orifice Medium-low Rectal Endometriosis Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01911962	A3: Abweichende Vergleichstherapie
235	NCT05339451	Region Stockholm. 2023. Blood and Tissue Markers for Improving Diagnosis and Prognosis of Endometriosis. (ENDOBIO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05339451	A5: Abweichender Studientyp
236	NCT03633786	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. 2018. Robot-assisted Versus Standard Laparoscopic	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Approach for the Surgical Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03633786	
237	NCT04681898	Strasbourg University Hospital, France. 2020. Incidence of Different Surgical Technics for Colorectal Deep Infiltrating Endometriosis on the Post-operative Fertility and Pregnancy Outcomes (Endo-Metrios). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04681898	A5: Abweichender Studientyp
238	NCT04844996	Mersin University. 2019. Antilipidemic Ezetimibe Induces Regression of Endometriotic Explants in a Rat Model of Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04844996	A1: Abweichende Patientenpopulation
239	NCT04411004	Ospedale Policlinico San Martino. 2017. Persistence Disease After Laparoscopic Shaving of Rectal Endometriosis (ENDO-SHAVING). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04411004	A5: Abweichender Studientyp
240	NCT06207448	Strasbourg University Hospital, France. 2022. Deep Infiltrating Endometriosis: Laparoscopic Nerve-sparing Surgery and Use of Neutral Argon Plasma (DIE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06207448	A5: Abweichender Studientyp
241	NCT00485355	The Cleveland Clinic. 2007. Study Comparing Conventional vs. Robotic-assisted Laparoscopic Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00485355	A3: Abweichende Vergleichstherapie
242	NCT05755958	EDAP TMS S.A. 2023. Evaluation of the Efficacy of HIFU Treatment on Rectal Endometriosis Symptoms. (ENDO-HIFU-R2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05755958	A3: Abweichende Vergleichstherapie
243	NCT02984774	Istanbul University. 2014. Assessment of Telomerase Activity in Endometrial Tissue and Serum in Endometriosis Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02984774	A5: Abweichender Studientyp
244	NCT05229653	NYU Langone Health. 2022. The Using Postoperative Ketamine and Exploring the Effect on Endometriosis Pain (UPKEEEP) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05229653	A3: Abweichende Vergleichstherapie.
245	NCT01992718	University of Michigan. 2013. What Are we Missing? Diagnosing Uterine Adenomyosis Using Ultrasound Elastography. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992718	A5: Abweichender Studientyp
246	NCT02651077	Nantes University Hospital. 2013. Endometriosis and Brominated Flame Retardant (ENDOTOX Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02651077	A5: Abweichender Studientyp
247	NCT03613298	EDAP TMS S.A.. 2015. Treatment by HIFU With Focal One® of Posterior Deep Infiltrating Endometriosis Lesions With Intestinal Involvement.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03613298	A5: Abweichender Studientyp
248	NCT05019612	Helmut Schmidt University. 2021. The Role of Expectations on Complaints and Well-being After	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Endometriosis Surgery in Women (ROXWELL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05019612	
249	NCT02545452	Bayer. 2015. Effect of Concomitant Use of an Antimycotic, an Antibiotic, a Spermicide or Tampons on Pharmacokinetics of Anastrozole and Levonorgestrel Released From Intra-vaginal Ring. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02545452	A3: Abweichende Vergleichstherapie
250	NCT05150262	Strasbourg University Hospital, France. 2021. Urinary Procedures Performed by Gynecologists, Results and Learning Curves. (URINA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05150262	A5: Abweichender Studientyp
251	NCT03931603	Hospices Civils de Lyon. 2017. Endometriosis of the Recto-sigmoid: MRI (Magnetic Resonance Imaging) Criteria Predictive of Shaving or Segmental Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03931603	A5: Abweichender Studientyp
252	NCT02948972	Lille University Hospital. 2016. Impact of Complete Surgery of Colorectal Deep Infiltrating Endometriosis on Fertility (ENDOFERT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02948972	A3: Abweichende Vergleichstherapie
253	NCT02086344	University Magna Graecia. 2014. Ovarian Reserve Modification After Lps Hysterectomy With Bilateral Salpingectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02086344	A5: Abweichender Studientyp
254	NCT04494568	EDAP TMS S.A.. 2020. Evaluation of High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in the Treatment of Rectal Endometriosis (ENDO-HIFU-R1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494568	A5: Abweichender Studientyp
255	NCT06101303	Washington University School of Medicine. 2023. Endometriosis Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06101303	A5: Abweichender Studientyp
256	NCT01301885	Turku University Hospital. 2005. ENDOMET - Novel Diagnostic Tools and Treatments for Endometriosis (ENDOMET). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01301885	A5: Abweichender Studientyp
257	NCT02400684	Strasbourg University Hospital, France. 2015. ENDmetriosis and Reserve Ovarienne (ENDRO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02400684	A5: Abweichender Studientyp
258	NCT02556411	University of Cagliari. 2021. Comparison of Estrogen-progestin Therapy in Continuous Regimen Versus Combination Estrogen-progestin Therapy in Continuous Regimen Plus Levonorgestrel-releasing Intrauterine System (LNG-IUS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02556411	A3: Abweichende Vergleichstherapie
259	NCT05187728	Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2022. Association Between the Adenomyosis and the Clinical Outcomes of Vaginal Repair of CesareanSectionScar Defects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05187728	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
260	NCT01581905	Milton S. Hershey Medical Center. 2012. Study of Conventional Laparoscopic Hysterectomy Versus Robot-Assisted Laparoscopic Hysterectomy at a Teaching Institution. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01581905	A3: Abweichende Vergleichstherapie
261	NCT03956082	Mercy Research. 2019. Ultravision™ System to Facilitate Low Impact Laparoscopic Surgery for Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03956082	A5: Abweichender Studientyp
262	NCT04671004	Catholic University of the Sacred Heart. 2020. The "Concept" of Parametria in the Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04671004	A5: Abweichender Studientyp
263	NCT05824507	Jagiellonian University. 2021. Endometriosis and Chronic Endometritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05824507	A5: Abweichender Studientyp
264	NCT02192606	Brigham and Women's Hospital. 2013. Does 3D Laparoscopy Improve Vaginal Cuff Suture Time? (3DRCT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02192606	A3: Abweichende Vergleichstherapie
265	NCT04643106	Seoul National University Hospital. 2021. Comparison of Hemostatic Agent to Suture in Terms of Hemostatic Function and Preservation of Ovarian Function (PRAHA-2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643106	A3: Abweichende Vergleichstherapie
266	NCT04295109	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2020. Comparison of the Effects of Fentanyl, Oxycodone, Butorphanol on Gastrointestinal Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04295109	A3: Abweichende Vergleichstherapie
267	NCT03627676	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2018. Efficacy of Cryoablation of Abdominal Wall Endometriosis (CRYOENDOMET). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03627676	A5: Abweichender Studientyp
268	NCT04107129	Stanford University. 2020. Predicting Endometrial Receptivity for Optimal Reproductive Management (PERFORM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04107129	A5: Abweichender Studientyp
269	NCT06333353	University of Ottawa. 2024. Is Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effective in Reducing Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06333353	A3: Abweichender Studientyp
270	NCT03080558	Clermont-Ferrand University Hospital. 2017. Estimation of Vascularization After Treatment of Deep Rectovaginal Endometriosis Node by Rectal Shaving (INDIE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03080558	A5: Abweichender Studientyp
271	NCT02238678	Medical University of Vienna. 2014. Impact of Deep Endometriosis Surgery on Bladder Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02238678	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
272	NCT04224467	Chen Chunlin. 2020. The Application of Real-Time Near-infrared Imaging in Gynecological Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04224467	A5: Abweichender Studientyp
273	NCT01919333	Thammasat University. 2012. Anti-Mullerian Hormone Changes After Laparoscopic Ovarian Cystectomy for Endometrioma Compared With the Non-ovarian Conditions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01919333	A5: Abweichender Studientyp
274	NCT04610710	Horsens Hospital. 2020. Impact of Operation on Fertility for Women With Severe Endometriosis (EFFORT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610710	A3: Abweichende Vergleichstherapie
275	NCT05726786	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. 2023. The Role of Preoperative Immunonutrition on Morbidity and Immune Response After Cystectomy (INCyst Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05726786	A3: Abweichende Vergleichstherapie
276	NCT05161949	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. 2021. Artificial Intelligence in Endometriosis-related Ovarian Cancer and Precision Surgery in Endometriosis-related Ovarian Cancer (ATENA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05161949	A5: Abweichender Studientyp
277	NCT03692403	Ferring Pharmaceuticals. 2018. Randomized Trial Assessing Quinagolide Vaginal Ring for Endometriosis-related Pain (RAQUEL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03692403	A2: Abweichende Intervention
278	NCT06082011	Ruijin Hospital. 2023. A Real-World Study to Evaluate the Clinical Performance and Safety of da Vinci SP Surgical System for Single-Port Gynecological Surgeries (SPiM-RWS-GYN). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06082011	A5: Abweichender Studientyp
279	NCT04140175	AbbVie. 2020. A Study of Women Receiving Standard of Care (SOC) for the Treatment of Pelvic Pain Due to Suspected or Confirmed Endometriosis and the Impact on the Disease or Symptom Progression.. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04140175	A5: Abweichender Studientyp
280	NCT01806012	University Hospital Tuebingen. 2010. Use of the Enseal Instrument for Laparoscopic Supracervical Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01806012	A3: Abweichende Vergleichstherapie
281	NCT06671639	Stanford University. 2025. Stanford Program to Accelerate Robotic Children's Surgery (SPARCS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06671639	A5: Abweichender Studientyp
282	NCT04434066	University of Texas Southwestern Medical Center. 2020. Outcomes on Abdominal Versus Vaginal Morcellation At Time of Hysterectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04434066	A3: Abweichende Vergleichstherapie
283	NCT02350413	University of Cagliari. 2014. Multicenter Italian Validation of EHP-30. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02350413	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
284	NCT05206279	University Hospital Bern Insel Gruppe AG. 2023. ICG for Visualization of the Ureters in DIE (Lavic). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05206279	A5: Abweichender Studientyp
285	NCT06024109	Aesculap AG. 2024. Performance of SYMMCOR® vs. V-Loc® Suture Material in Patients Undergoing Laparoscopic Total Hysterectomy (BARHYSTER). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06024109	A3: Abweichende Vergleichstherapie
286	NCT01880918	novoGI. 2012. A RETROspective Data Collection of comPRESSion Anastomosis Using the ColonRing. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01880918	A5: Abweichender Studientyp
287	NCT01301417	novoGI. 2011. Data Collection of Patients Treated With the ColonRing™ for the Creation of Circular Compression Anastomosis (RETROPRESS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01301417	A5: Abweichender Studientyp
288	NCT04172272	General Hospital Pula. 2019. The Influence of TAP Block in the Control of Postoperative Pain After Laparotomy for Gynecological Procedures (TAP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04172272	A3: Abweichende Vergleichstherapie
289	NCT04154683	Hospices Civils de Lyon. 2020. Optical Biopsy in Gynecological Surgery (GYNEOPTIC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04154683	A5: Abweichender Studientyp
290	NCT01340989	Gasthuisberg University Hospital. 2006. CO2 Absorption During Laparoscopy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01340989	A4: Abweichende Endpunkte
291	NCT02326870	M.S.T. Medical Surgery Technology LTD.. 2014. Evaluation of the Follow Me Mode of the AutoLap System - A Feasibility Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02326870	A5: Abweichender Studientyp
292	NCT05754190	Brown University. 2023. Assessing Symptom and Mood Dynamics in Pain Using the Smartphone Application SOMA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05754190	A2: Abweichende Intervention
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
293	2015-000644-42	VU University medical center. 2016. Laparoscopic advanced Imaging Techniques in Endometriosis therapy: LITE-study. A pilot trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000644-42	A5: Abweichender Studientyp
294	2021-005005-28	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI MODENA. 2022. Assisted reproductive technology (ART) and pregnancy outcomes in women with adenomyosis (internal endometriosis) according to stimulation protocol in relation to immunological and endometrial features: a prospective, randomized study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005005-28	A4: Keine Erhebung vergleichbarer Endpunkte
295	2010-022216-39	INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE. 2010. Estudio Comparativo, Randomizado, Ciego, Del Efecto Del Pretratamiento Con Análogos De GnRh Frente a Placebo En Pacientes Estériles Diagnosticadas	A6: Abweichender Publikationstyp (andere Sprache)

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		De Endometriosis Que Realizan Tratamiento De Fecundacion in vitro. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022216-39	
296	2019-003645-16	Hopital Foch. 2020. Benefit of the GnRH agonist before frozen embryo transfer in patients with endometriosis and or adenomyosis: randomized prospective study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003645-16	A3: Abweichende Vergleichstherapie
297	2008-008722-73	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA. 2009. Role of Paroxetine as Add-on Therapy to GnRH Agonist in the Treatment of Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008722-73	A3: Abweichende Vergleichstherapie
298	2013-000993-32	University Hospital Leuven. 2013. Does prolonged GnRH downregulation prior to ART improve the clinical pregnancy rate in postoperative endometriosis patients? A RCT. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000993-32	A4: Abweichende Endpunkte
299	2009-017169-53	Bayer HelathCare AG. 2011. Estudio multicéntrico, abierto, de un brazo de tratamiento para evaluar la seguridad y la eficacia de la administración oral diaria de 2 mg de Dienogest en el tratamiento de la endometriosis en adolescentes tras 52 semanas de tratamiento. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017169-53	A5: Abweichender Studientyp
300	2022-000652-11	Spago Nanomedical AB. 2022. A Phase IIa, single centre, open label, proof of concept study concerning efficacy of the novel intravenous contrast agent SN132D in patients with suspected endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000652-11	A5: Abweichender Studientyp
301	2004-001720-21	Takeda Europe R and D Centre Ltd. 2004. A Phase III, multi-center, randomized, double-blind comparator study to evaluate the efficacy and safety of 50 mg and 100 mg of TAK-013 tablets administered twice daily versus 3.75mg of Leuprolide administered monthly for 24 weeks in subjects with symptomatic endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001720-21	A3: Abweichende Vergleichstherapie
302	2013-005494-53	Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust. 2014. A Study of the Histopathological Changes within Ectopic Endometrial Tissue, in Subjects with Known Pelvic Endometriosis Following Treatment with Ulipristal Acetate, a Selective Progesterone Receptor Modulator (SPRM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005494-53	A2: Abweichende Intervention
303	2007-006474-28	INC Neurocrine Biosciences. 2008. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		NBI-56418 in Subjects with Endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006474-28	<i>und</i> A3: Abweichende Vergleichstherapie <i>in Kombination mit</i> A7: Kürzere Studiendauer
304	2015-005124-25	Novalon S.A.. 2016. Open-label, multi-center, randomized parallel group study to assess the pharmacokinetic (PK) profile of Zoreline 3.6 mg goserelin subcutaneous implant (test product, Novalon S.A.) and of Zoladex® 3.6 mg goserelin subcutaneous implant (reference product, AstraZeneca UK Limited) in women with confirmed endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005124-25	A3: Abweichende Vergleichstherapie
305	2013-005420-42	University Hospital Leuven. 2014. Is postoperative IUI better than expectant management in infertile endometriosis patients with good prognosis based on EFI score?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005420-42	A3: Abweichende Vergleichstherapie
306	2017-001588-19	Myovant Sciences GmbH. 2017. SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001588-19	A2: Abweichende Intervention
307	2013-005090-53	Bayer HealthCare AG. 2014. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel- group, multi-center phase IIb study to assess the efficacy and safety of different dose combinations of an aromatase inhibitor and a progestin in an intravaginal ring versus placebo and leuprorelin / leuprolide acetate in women with symptomatic endometriosis over a 12-week treatment period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005090-53	A7: Kürzere Studiendauer
308	2007-001159-20	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. 2008. A Prospective, Multi-centre, Single-Arm, Open Label Study of the Long term Use of a LHRH Agonist (Decapeptyl® SR, 11.25 mg) in Combination with Livial® Add-back Therapy in the Management of Chronic Cyclical Pelvic Pain in Pre-Menopausal Women. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001159-20	A5: Abweicherer Studientyp
309	2013-000798-59	Novalon S.A. 2016. Phase III, open-label, multi-centre study to assess the pharmacodynamic (PD), pharmacokinetic (PK) and safety of Zoreline 3.6 mg goserelin subcutaneous implant (Novalon) in women with confirmed endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000798-59	A5: Abweicherer Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
310	2017-001632-19	Myovant Sciences GmbH. 2017. SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001632-19	A2: Abweichende Intervention
311	2017-004066-10	Myovant Sciences GmbH. 2018. SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004066-10	A5: Abweichender Studientyp
312	2019-001830-32	University Hospital Toulouse. 2019. Phase III Trial to assess impact of ultra-long versus long down-regulation protocol on IVF/ICSI outcomes in infertile women presenting with adenomyosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001830-32	A3: Abweichende Vergleichstherapie
313	2009-010095-23	Omrix Biopharmaceuticals Ltd. 2009. A prospective, controlled, randomized, multi-center, pivotal study evaluating the safety and efficacy of ADHEXIL in prevention and/or reduction of adhesions in gynecology surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010095-23	A3: Abweichende Vergleichstherapie
314	2021-001785-38	Ferring Pharmaceuticals A/S. 2021. A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial comparing the ovarian response of a starting dose of 15 µg follitropin delta (REKOVELLE) to a starting dose of 225 IU follitropin alfa (GONAL-F) in conventional regimens in controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001785-38	A1: Abweichende Patientenpopulation
315	2012-002791-14	Astellas Pharma Europe B.V.. 2013. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study to Assess the Efficacy, Safety, and Dose-Response Relationship of ASP1707 in Subjects with Endometriosis Associated Pelvic Pain for 12 Weeks, Followed by a 12-Week Double-blind Extension without Placebo Control, Including a 24-Week Open-Label Leuprorelin Acetate Treatment Group for Bone Mineral Density Assessment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002791-14	A2: Abweichende Intervention und A3: Abweichende Vergleichstherapie <i>in Kombination mit</i> A7: Kürzere Studiendauer
316	2019-001966-14	CHU CLERMONT FERRAND - DRCI. 2020. Using INDOcyanine green to analyse ovarian vascularization after ovarian laparoscopic CYStectomy, Diagnostic study of feasibility.	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001966-14	
317	2014-001931-36	Novartis Pharma Services AG. 2014. A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001931-36	A1: Abweichende Patientenpopulation
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)			
318	NCT06663553	West China Second University Hospital. 2024. Protocol for a Comparative Study of the Efficacy of Transumbilical Laparoendoscopic Single-site Surgery (TU-LESS) and Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (vNOTES) in Hysterectomy Performed on Patients with Enlarged Uterus: a Prospective Single-blinded, Randomized Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06663553	A3: Abweichende Vergleichstherapie
319	CTRI/2024/09/074415	Institute of Postgraduate Medical Education and Research, SSKM Hospital . 2024. Comparative efficacy between fluoroscopy guided radiofrequency ablation of superior hypogastric plexus and radiofrequency ablation of both superior hypogastric plexus and ganglion impar in endometriosis related pelvic pain - NIL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/09/074415	A3: Abweichende Vergleichstherapie
320	NCT06581679	Zagazig University. 2024. Treatment of Infertile Adenomyosis Patients Using Levonorgestrel-releasing Intrauterine System or Gonadotropin-releasing Hormone Agonist Before Frozen Blastocyst Transfer Improves Manifestations and Increases the Chances of Pregnancy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06581679	A3: Abweichende Vergleichstherapie
321	NCT06577233	Baylor College of Medicine. 2024. Superior Hypogastric Nerve Plexus Block With Bupivacaine for Postoperative Pain Reduction Following Robotic Assisted Resection of Endometriosis: A Randomized Control Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06577233	A3: Abweichende Vergleichstherapie
322	ACTRN12624000927527	Sydney Minimally Invasive Gynaecology Research Group. 2024. ENDometriosis appearance with hormonal COntraceptives at LaparOscopy: a pRospective cohort study (ENDO-COLOR Trial) in 18-60 year old women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12624000927527	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
323	NCT06543550	Bio Meds Pharmaceutica Ltda. 2024. Comparison Between the Effects of Implantable Gestrinone and Oral Dienogest in the Treatment of Endometriosis: Randomized Controlled Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06543550	A3: Abweichende Vergleichstherapie
324	NCT06525155	Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto. 2024. Effect of GnRH Agonist Administration on Decreasing VAS, Estradiol, and Anti Mullerian Hormone in Endometriosis Cyst Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06525155	A5: Abweichender Studientyp
325	IRCT20240519061837N1	Shiraz University of Medical Sciences. 2024. Evaluation of the effect of vasopressin injection technique in comparison to water injection technique in laparoscopic excision on ovarian reserve after surgery of unilateral ovarian endometrioses in the women with endometriosis that referred to educational hospitals of Shiraz University of Medical Sciences. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20240519061837N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
326	RBR-68j3f26	Universidade Estadual de Campinas. 2024. Endometriosis treatment with Dienogest Monotherapy or Dienogest associated to Intrauterine Dispositive of Levonorgestrel - a randomized clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-68j3f26	A3: Abweichende Vergleichstherapie
327	NCT06523530	Aristotle University Of Thessaloniki. 2024. Effect of the Pharmacological Cessation of Menstruation With a GnRH Analog on Hepatic Steatosis in Women With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06523530	A5: Abweichender Studientyp
328	NCT06502548	University Hospital, Toulouse . 2024. Establishing an Endometriosis Transcriptomic Cell Atlas to Decipher the Pathophysiological Role of Stem Cells and Estrogens in the Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06502548	A5: Abweichender Studientyp
329	NCT06445179	GCS Ramsay Santé pour l'Enseignement et la Recherche. 2024. Robot-Assisted Versus Standard Laparoscopic Approach of Total Hysterectomy for Deep Infiltrating Endometriosis and Adenomyosis: A Multicenter, Open-label Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06445179	A3: Abweichende Vergleichstherapie
330	ChiCTR2400084602	Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2024. The research on metabonomics and effects of acupuncture therapy on ovarian endometriosis.	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400084602	
331	NCT06421857	Ain Shams Maternity Hospital. 2024. Bipolar Coagulation Versus Suturing During Laparoscopic Endometriotic Cystectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06421857	A3: Abweichende Vergleichstherapie
332	NCT06414720	University of Udine. 2024. Salivary MicroRNA in Endometriosis: Correlation With Progesterone Treatment Response: A Prospective Observational Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06414720	A5: Abweichender Studientyp
333	NCT06386276	Casa di Cura Privata 'Malzoni - Villa dei Platani' S.P.A.. 2024. Surgical Treatment of Women With Deep Endometriosis Infiltrating the Sigmoid Colon and/or the Rectum. A Monocentric Archive. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06386276	A5: Abweichender Studientyp
334	CTRI/2024/04/065573	Dr Ravisha Aggarwal. 2024. An open label randomized clinical trial to compare the efficacy of Dienogest versus combined oral contraceptive pills (OCPs) using visual analog scale (VAS) for relief of pain associated with Endometriosis - nil. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/04/065573	A7: Kürzere Studiendauer
335	DRKS00034016	JKU, MC, IV, Universitätsklinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Gyn. Endokrinologie. 2024. Surgical therapy for suspected endometriosis of the uterosacral ligament (USL) - exploratory study to evaluate pain control and impact on quality of life. - USL-Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00034016	A5: Abweichender Studientyp
336	IRCT20091012002576N40	Tehran University of Medical Sciences. 2024. Comparison between Dienogest and GnRH agonist on pregnancy outcome of infertile endometriosis women after laparoscopy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091012002576N40	A3: Abweichende Vergleichstherapie
337	DRKS00033772	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus. 2024. Comparison of 4DryField® PH with cauterization for hemostasis in endometrioma resection concerning its influence on fertility. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00033772	A3: Abweichende Vergleichstherapie
338	ISRCTN68041248	Exeltis Thailand. 2024. Acceptability and satisfaction of Dienogest in the treatment of patients with symptomatic endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68041248	A5: Abweichender Studientyp
339	NCT06439524	Main Line Health. 2024. The Effect of Medical Management Following Excisional Surgery for	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06439524	
340	DRKS00033730	Albertinen Krankenhaus Hamburg. 2024. ASPIRE study (Adhesion Suppression for Pain and Infertility Reduction after Endometriosis surgery) on adhesion prevention with 4DryField® PH - ASPIRE study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00033730	A3: Abweichende Vergleichstherapie
341	JPRN-jRCT1052230182	Kawahara Naoki. 2024. Prospective Interventional Study on Ovarian Function Preservation by Endometrioma Ablation Using the Thulium YAG Laser. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1052230182	A5: Abweichender Studientyp
342	CTRI/2024/02/062618	Songklanagarind hospital. 2024. Efficacy of a cyclic regimen of Dienogest for treatment of adenomyosis - NIL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/02/062618	A5: Abweichender Studientyp
343	NCT06268951	Mayo Clinic. 2024. Recovery and Symptom Relief Following Percutaneous Ablation of Abdominal Wall Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06268951	A5: Abweichender Studientyp
344	NCT06254716	Fudan University. 2024. A Retrospective Single-center Cohort Study on the Prognosis of Disc Resection and Segmental Resection Followed by Anastomosis on Gastrointestinal Function and Quality of Life in Patients With Rectal Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06254716	A5: Abweichender Studientyp
345	CTRI/2023/11/060283	Department of Obstetrics and gynaecology. 2023. Comparative Efficacy of Ormeloxifene and Progestogens in the Management of Abnormal Uterine Bleeding - nil. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/11/060283	A3: Abweichende Vergleichstherapie
346	ACTRN12623001210662	UNSW. 2023. The Australian Endometriosis Clinicians Collaborative (AECC): adenomyosis substudy on pelvic pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623001210662	A5: Abweichender Studientyp
347	IRCT20191123045476N5	Iran University of Medical Sciences. 2023. Investigating the quality of life and chronic pelvic pain in 40-50-year-old women with endometriosis treated by hysterectomy and laparoscopic salpingo-ferectomy compared to conservative laparoscopic surgery.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191123045476N5	A3: Abweichende Vergleichstherapie
348	CTRI/2023/10/059190	Dr Sweta Singh. 2023. Allopurinol for improving the quality of life in endometriosis: a randomized controlled	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		trial - Nil. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/10/059190	
349	NCT06106932	University of Patras. 2023. The Effects of GnRH-a on Angiogenesis of Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06106932	A4: Abweichende Endpunkte
350	NCT06145438	Universitas Diponegoro. 2023. Comparing the Safety and Efficacy in the Use of Dienogest, Leuprolide Acetate, DMPA and Combined Oral Contraceptive Pills (Microgynon) on Endometriosis Patients After Conservative Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06145438	A3: Abweichende Vergleichstherapie
351	JPRN-jRCTs061230064	Taniguchi Fuminori. 2023. Non-inferiority study of comparing the efficacy of Relugolix with Dienogest for endometriosis-associated pain and the usefulness study of administering Relugolix prior to Dienogest administration - READY-study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061230064	A3: Abweichende Vergleichstherapie
352	ChiCTR2300075260	Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2023. A randomized controlled, open clinical study comparing the safety and efficacy of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (VNOTES) and single-port transumbilical total laparoscopic hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300075260	A3: Abweichende Vergleichstherapie
353	IRCT20230407057838N1	Iran University of Medical Sciences. 2023. Comparison of the therapeutic effect of vaginal bromocriptine and dienogest on ultrasound and bleeding and pain due to adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20230407057838N1	A5: Abweichender Studientyp
354	NCT06024109	Aesculap AG. 2023. Prospective, International, Randomized, Multicentric, Controlled Study on the Performance of SYMMCORA® Mid-term Unidirectional Barbed Suture Versus V-loc® Suture Material in Patients Undergoing Laparoscopic Total Hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06024109	A3: Abweichende Vergleichstherapie
355	ChiCTR2300074478	ShangHai Tenth People's Hospital. 2023. Study on the influencing factors of the effectiveness of ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300074478	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
356	ChiCTR2300074285	Clinical Trial Center of Third Xiangya Hospital of Central South University. 2023. Randomised, double-blind, dose-escalation Phase I clinical study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic profile of LY01021 single dose in healthy subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300074285	A1: Abweichende Patientenpopulation
357	ChiCTR2300074263	Shanghai First Maternity and Infant Hospital. 2023. Effects Analysis of HIFU Combined with Dienogest in the Treatment of Adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300074263	A3: Abweichende Vergleichstherapie
358	ChiCTR2300073111	The Longyan First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2023. Effect of microwave ablation on endometrium receptivity and ovarian function in patients with adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300073111	A5: Abweichender Studientyp
359	ChiCTR2300073027	Medical Integration and Practice Center. 2023. Effect of dienogest on ovary iron deposits and ovarian function of ovarian endometriosis cyst. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300073027	A5: Abweichender Studientyp
360	NCT05937490	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena. 2023. Assisted Reproductive Technology (ART) and Pregnancy Outcomes in Women With Adenomyosis (Internal Endometriosis) According to Stimulation Protocol in Relation to Immunological and Endometrial Features: a Prospective, Randomized Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937490	A3: Abweichende Vergleichstherapie
361	IRCT20230509058136N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2023. A comparative study of the effect of Dienogest and OCP on endometriosis-related pain and endometrioma size. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20230509058136N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
362	NCT05862272	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2023. A Phase 3B, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate Bone Mineral Density with Long-Term Use of Relugolix Combination Tablet in Premenopausal Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids or Moderate to Severe Pain Associated with Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05862272	A5: Abweichender Studientyp
363	CTRI/2023/04/051886	Nil. 2023. Comparison of the effect of Cabergoline versus Dienogest on serum pro inflammatory markers in endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051886	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
364	DRKS00023649	BioRegen Biomedical (Changzhou) Co. Ltd. . 2023. Assessment of the antiadhesion efficacy of BioRegen® crosslinked hyaluronic acid gel in Laparoscopically Endometriosis Surgery - Pilot study - combination product trial - “ACHYLES STUDY”. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023649	A5: Abweichender Studientyp
365	NCT05801523	Prague Institute for the Care of Mother and Child, Czech Republic. 2023. Laparoscopic Therapy of Endometrioma: Sclerotherapy vs Cystectomy in Patients With Unfinished Reproductive Plans. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05801523	A3: Abweichende Vergleichstherapie
366	ChiCTR2300069596	affiliated secondary hospital of Liaoning traditional Chinese medicine university. 2023. Randomized, open-label, two-treatment, two-cycle, crossover design bioequivalence study of a single oral dose of dienogest tablets in healthy subjects under fed conditions - Bioequivalence study of a single oral dose of dienogest tablets in healthy subjects under fed conditions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300069596	A4: Abweichende Endpunkte
367	JPRN-jRCTs031220707	Izumi Gentaro. 2023. Single arm study of the therapeutic efficacy and side effects of a half dose (every other day) of 40 mg of Relugolix in endometriosis or uterine fibroids. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220707	A5: Abweichender Studientyp
368	JPRN-jRCTs031220684	Hirota Yasushi. 2023. Single arm study to evaluate the efficacy and safety of Relugolix in women with symptomatic adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220684	A5: Abweichender Studientyp
369	ChiCTR2300068796	Dalian Women and Children's Medical Center (Group). 2023. Clinical efficacy of dienogest tablets in the treatment of pain associated with endometriosis or adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300068796	A5: Abweichender Studientyp
370	NCT05751876	National Taiwan University Hospital. 2023. Clinical Experience of Dienogest in Perimenopausal Females With Symptomatic Adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05751876	A5: Abweichender Studientyp
371	CTRI/2023/01/049292	Sun Pharma Laboratories Limited. 2023. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active-Controlled Phase III Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of Elagolix in Comparison to Dienogest for Treatment of Moderate to Severe Pain Associated with Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/01/049292	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
372	NCT05726786	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. 2023. The Role of Preoperative Immunonutrition on Morbidity and Immune Response After Cystectomy - A Multicenter Randomized Controlled Trial (INCyst Trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05726786	A3: Abweichende Vergleichstherapie
373	NCT05697471	Far Eastern Memorial Hospital. 2023. Far Eastern Memorial Hospital. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05697471	A3: Abweichende Vergleichstherapie
374	ChiCTR2200067096	Nanchong Central Hospital. 2022. The physical and mental outcomes between hysterectomy and uterus-sparing treatment for benign uterine diseases: a prospective cohort study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200067096	A5: Abweichender Studientyp
375	NCT05677269	Leiden University Medical Center. 2022. The (Cost-)Effectiveness of Surgical Excision of Colorectal Endometriosis Compared to ART Treatment Trajectory. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677269	A5: Abweichender Studientyp
376	CTRI/2022/12/047926	NIL. 2022. Comparison of Levonorgestrel releasing intrauterine device vs. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH) in the treatment of adenomyosis in perimenopausal women: An open-label randomized trial - RCT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/12/047926	A3: Abweichende Vergleichstherapie
377	IRCT20221111056469N1	Zahedan University of Medical Sciences. 2022. Evaluation the effectiveness of the Curcumin as add-on to dienogest in patients with endometriosis.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20221111056469N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
378	NCT05682690	IRCCS Sacro Cuore Don Calabria di Negrar. 2022. Laparoscopic Eradication of Deep Endometriosis With Nerve-sparing Rectosigmoid Segmental Resection: a Comparative Retrospective Analysis (RSRES_NERVSP). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05682690	A5: Abweichender Studientyp
379	CTRI/2022/11/046976	Amrita Institute of Medical Sciences. 2022. Scar endometriosis. Clinical, radiological, pathological correlation in a cohort of patients undergoing surgical excision at a tertiary referral centre. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/11/046976	A5: Abweichender Studientyp
380	NCT05637073	University of Valencia. 2022. Impact of the Type of Treatment of the Endometrioma on Ovarian Reserve. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05637073	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
381	ChiCTR2200064262	International Peace Maternity and Child Health Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University. 2022. Establishment of a recurrence prediction model for adenomyosis after conservative surgery combined with drug therapy: a prospective cohort study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200064262	A3: Abweichende Vergleichstherapie
382	IRCT20220219054066N1	Iranian academic center for education culture and research. 2022. Safety and efficacy of Radiofrequency ablation of abdominal wall endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220219054066N1	A5: Abweichender Studientyp
383	IRCT20220609055118N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2022. The effect of dienogest, Oral contraceptive pill(OCP), Decapeptyl treatment, and fresh transfer method after ovum pickup in IVF women candidates on pregnancy outcomes in women with endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220609055118N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
384	ChiCTR2200062743	Department of Gynecology and Obstetrics Hospital Affiliated to Zhejiang University Medical College. 2022. The clinical efficacy of Dinuoan? dienogest in the treatment of endometrioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062743	A5: Abweichender Studientyp
385	ChiCTR2200062505	The International Peace Maternity and Child Health Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University. 2022. A randomized controlled trial of hysteroscopic lesion excision combined with LNG-IUS for symptomatic adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062505	A3: Abweichende Vergleichstherapie
386	NCT05487092	The University of Hong Kong. 2022. Letrozole in Preventing Recurrence of Endometrioma Following Laparoscopic Ovarian Cystectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05487092	A2: Abweichende Intervention
387	NCT05476172	Uludag University. 2022. The Effect of Dienogest vs. Norethindrone Acetate Treatment in Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05476172	A3: Abweichende Vergleichstherapie
388	IRCT20220313054264N1	Iran University of Medical Sciences. 2022. A comparative study of CGRP neuropeptide levels in patients with endometriosis pain treated with dienogest. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220313054264N1	A5: Abweichender Studientyp
389	ChiCTR2200060698	Zhejiang Provincial People's Hospital. 2022. Preoperative GnRH agonist Alleviate Acute Postoperative Pain after Total Laparoscopic Hysterectomy for Adenomyosis.	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200060698	
390	ChiCTR2200059548	Qilu Hospital of Shandong University. 2022. Comparison of clinical efficacy and incidence of uterine bleeding with different doses of GnRH-a in the treatment of adenomyosis in different periods of the menstrual cycle. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200059548	A3: Abweichende Vergleichstherapie
391	CTRI/2022/04/041959	Sun Pharma Laboratories Limited. 2022. A Prospective, Multi-Center, Single Arm, Phase IV Study to Assess the Safety and Efficacy of Dienogest Tablets in Management of Pelvic Pain Associated with Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/04/041959	A5: Abweichender Studientyp
392	ChiCTR2200058094	Jiaying Maternal and Child Health Hospital. 2022. Application of single-port plus one-port laparoscopy in uterine-sparing adenomyosis surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200058094	A5: Abweichender Studientyp
393	ChiCTR2200057658	Deyang People's Hospital. 2022. Efficacy and safety analysis of high intensity focused ultrasound ablation for different types of adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057658	A5: Abweichender Studientyp
394	ChiCTR2200057176	Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine First Affiliated Hospital. 2022. A randomized, double-blind, controlled study to investigate the molecular mechanism of anti-angiogenesis based Xueping Tablet in the treatment of uterine adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057176	A3: Abweichende Vergleichstherapie
395	IRCT20091012002576N25	Tehran University of Medical Sciences. 2022. Evaluation of the effect of Dienogest and GnRH agonist on pelvic pain & pregnancy outcome after laparoscopic surgery in endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091012002576N25	A3: Abweichende Vergleichstherapie
396	IRCT20211103052950N2	Vice chancellor for Research, Tabriz University Of Medical Sciences. 2022. Evaluation of ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy in patients with ovarian cyst in need of surgery.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20211103052950N2	A5: Abweichender Studientyp
397	NCT05272930	Gaziosmanpasa Research and Education Hospital. 2022. The Effect of Dionegeest Use on the Frequency of Fibromyalgia in Endometriosis: A Cross-sectional Observational Study.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05272930	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
398	ChiCTR2200056501	Nanchong Central Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College. 2022. Comparison of five classified standards of adenomyosis based on clinic features and efficiency after focused ultrasond ablation surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056501	A5: Abweichender Studientyp
399	IRCT20200925048836N2	Shiraz University of Medical Sciences. 2022. Comparing double dose and tirple dose of GNRH agonists in Endometriosis triggering undergoing ART cycle. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200925048836N2	A3: Abweichende Vergleichstherapie
400	NCT05279209	Yonsei University. 2022. Catheter-directed Sclerotherapy Versus Surgical Resecction: Randomized Controlled Trial Comparing Ovarian Function and Therapeutic Efficacy After Treatment of Ovarian Endometrioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05279209	A3: Abweichende Vergleichstherapie
401	ChiCTR2200055188	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. Recurrent ovarian endometriotic cysts: single-port laparoscopic sclerotherapy with laparoscopy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200055188	A3: Abweichende Vergleichstherapie
402	ChiCTR2100054724	Sichuan Mianyang 404 Hospital. 2021. Clinical application of accelerated rehabilitation surgery in perioperative period of total hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054724	A3: Abweichende Vergleichstherapie
403	JPRN-jRCTs041210114	Osuka Satoko. 2021. Efficacy of transvaginal antibiotic treatment in preventing recurrence after cystectomy for endometriomas.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210114	A5: Abweichender Studientyp
404	IRCT20191123045476N3	Iran University of Medical Sciences. 2021. The effect of autologous PRP on ovarian reserve in patients undergoing laparoscopic endometriosis surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191123045476N3	A3: Abweichende Vergleichstherapie
405	ChiCTR2100053582	Shanghai Tenth People's Hospital. 2021. Prospective randomized controlled study of ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053582	A3: Abweichende Vergleichstherapie
406	NCT05162794	University of Aarhus. 2021. Is Laparoscopic Excision for Peritoneal Endometriosis Helpful or Harmful: A Double-blind, Randomized, Controlled, Three-armed Surgical Trial.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05162794	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
407	NCT05130190	University of Texas Southwestern Medical Center. 2021. RAFA Trial: Radiofrequency Ablation of Adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05130190	A5: Abweichender Studientyp
408	NL-OMON49910	Haaglanden Medisch Centrum. 2021. Intra-operative near-infrared fluorescence imaging of the bowel during endometriosis surgery with indocyanine green: a pilot study - Intra-operative imaging endometriosis with ICG. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49910	A5: Abweichender Studientyp
409	NCT05096065	Enteris BioPharma Inc.. 2021. An Open-label Dose-finding Study to Evaluate the Pharmacodynamic (PD) Profiles and Efficacy of Different Dosing Regimens of Leuprolide Oral Tablets (Ovarest®) in Women With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05096065	A5: Abweichender Studientyp
410	ACTRN12621001324808	Mercy Hospital for Women. 2021. Ultrasound assessment of the uterosacral ligaments and diagnostic accuracy for peritoneal endometriosis: A pilot single-centre prospective study.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001324808	A5: Abweichender Studientyp
411	IRCT20110827007422N4	Mazandaran University of Medical Sciences. 2021. Evaluation of the Effectiveness of Hypnotherapy on Pain Intensity in Endometriosis Patients Treated With Dinogest: A Randomized Controlled clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110827007422N4	A3: Abweichende Vergleichstherapie
412	ChiCTR2100051098	Women's Hospital School of Medicine Zhejiang University. 2021. Study on the timing of early catheter removal in patients with laparoscopic total hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051098	A3: Abweichende Vergleichstherapie
413	ChiCTR2100050482	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2021. Recurrent ovarian endometriosis cyst: single-hole laparoscopic sclerotherapy with polidocanol. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050482	A5: Abweichender Studientyp
414	ACTRN12621001164886	Professor Neil Johnson. 2021. A Randomised Controlled Feasibility Trial of the Mechanisms of the Fertility Enhancing Effect of Lipiodol in Women Undergoing Hysterectomy for Benign Gynaecological Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001164886	A2: Abweichende Intervention
415	ChiCTR2100047983	Shenzhen Maternity and Child Health Hospital. 2021. Clinical study of high-intensity focused ultrasound ablation combined with different drugs in the treatment of adenomyosis.	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047983	
416	RBR-8fjx2jp	Ache. 2021. Effects of hormonal treatment on quality of life in women with deep endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8fjx2jp	A3: Abweichende Vergleichstherapie
417	JPRN-jRCTs041210016	Kikuno Kyoko. 2021. A randomized, open-label, parallel-group controlled trial investigating the efficacy and safety of long-term low-dose Dienogest in patients with dysmenorrhea due to endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210016	A3: Abweichende Vergleichstherapie
418	ChiCTR2100046052	People's Hospital of Deyang. 2021. The effect of high-intensity focused ultrasound on endometrium in adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046052	A5: Abweichender Studientyp
419	JPRN-UMIN000044076	Kamiya Ladies Clinic. 2021. The efficacy of progestin primed ovarian stimulation (PPOS) using Dienogest v.s. antagonist method for patients with endometriosis - PPOS using Diengoest for patients with endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044076	A5: Abweichender Studientyp
420	CTRI/2021/04/033292	none. 2021. A study of Ovarian reserve in laparoscopic excision of ovarian endometrioma compaing the effect of Vasopressin versus Normal Saline: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033292	A3: Abweichende Vergleichstherapie
421	ChiCTR2100045837	The Second People's Hospital of Guangdong Province. 2021. Changes of brain function and structure in patients with adenomyosis dysmenorrhea before and after interventional therapy based on resting-state fMRI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045837	A5: Abweichender Studientyp
422	IRCT20150817023666N13	Iran University of Medical Sciences. 2021. Evaluation of the effect of hydrodissection with and without vasopressin on antimullerian hormone (AMH) in comparison with the usual method in laparoscopic endometrioma surgery: a double-blind clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150817023666N13	A3: Abweichende Vergleichstherapie
423	NCT05013242	Mansoura University. 2021. Goserline Acetate Versus Dienogest in Treatment of Pain Associated With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05013242	A3: Abweichende Vergleichstherapie
424	ISRCTN27244948	University of Edinburgh. 2021. ESPriT2 - A multi-centre randomised controlled trial to determine the effectiveness of laparoscopic removal of isolated superficial peritoneal endometriosis for the management	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		of chronic pelvic pain in women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN27244948	
425	NCT04830085	Mersin University. 2021. Factors Associated With Adenomyosis and a Clinical Scoring System for the Diagnosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04830085	A5: Abweichender Studientyp
426	NCT04808843	Bayer. 2021. Phase IV Study to Assess the Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) Amongst Indian Women With Endometriosis, in Real-world Clinical Practice: the VISAGE Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04808843	A5: Abweichender Studientyp
427	NCT04791033	Oslo University Hospital. 2021. Quality of Life After Hysterectomy for Adenomyosis and Other Benign Gynecological Conditions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04791033	A5: Abweichender Studientyp
428	NCT04783623	Peking Union Medical College Hospital. 2021. Analysis of Clinical Characteristics and Risk Factors of Recurrence of Endometriosis at Different Sites. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04783623	A5: Abweichender Studientyp
429	ChiCTR2100043453	Mianyang Central Hospital. 2021. Clinical study of high intensity focused ultrasound (HIFU) combined with hot bulb endometrial ablation (TBEA) in the treatment of adenomyosis related abnormal uterine bleeding. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043453	A3: Abweichende Vergleichstherapie
430	IRCT20201208049652N1	Zahedan University of Medical Sciences. 2021. Evaluation of tranexamic acid injection effect at laparoscopic cystectomy on AMH level in endometrioma patient. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201208049652N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
431	NCT04756037	Sumitomo Pharma Switzerland GmbH. 2021. A Phase 3, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Contraceptive Efficacy of Relugolix Combination Therapy in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis Who Are 18 to 50 Years of Age and at Risk for Pregnancy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756037	A5: Abweichender Studientyp
432	IRCT20170917036227N5	Tehran University of Medical Sciences. 2020. Comparison of the effectiveness of Dienogest with medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic pain and recurrence after laparoscopic surgery in patients with endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170917036227N5	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
433	ACTRN12620001327976	Sydney Women's Endosurgery Centre. 2020. Effect of vasopressin hydrodissection technique in laparoscopic excision of ovarian endometriomas on ovarian reserve as measured by Anti-Mullerian Hormone levels and endometriosis-related quality of life.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001327976	A3: Abweichende Vergleichstherapie
434	ACTRN12620001201965	Keryn Harlow. 2020. Assessing change in Anti-Mullerian Hormone (ovarian reserve) associated with surgical excision vs conservative management of endometrioma: A longitudinal cohort study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001201965	A5: Abweichender Studientyp
435	NCT04643106	Seoul National University Hospital. 2020. A Multi-center, Randomized, Investigator-initiated Trial to Evaluate the Efficacy of PRreservation of ovArian Function, Hemostasis, and sAfety of a Hemostatic Agent Versus Suturing During Laparoscopic Ovarian Cystectomy for Endometrioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643106	A3: Abweichende Vergleichstherapie
436	IRCT20200925048836N1	Shiraz University of Medical Sciences. 2020. Evaluation the effect of vasopressin injection during operation of endometrioma on the ovarian reserve in reproductive age endometriotic women.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200925048836N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
437	CTRI/2020/10/028641	AIIMS New Delhi. 2020. Evaluation of ovarian reserve after ovarian cystectomy in endometriomas by two different surgical techniques: a randomized trial.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028641	A3: Abweichende Vergleichstherapie
438	CTRI/2020/10/028556	Jagsonpal Pharmaceuticals Limited. 2020. A, multicentre, prospective, open labeled phase IV study to evaluate safety and efficacy of Dienogest in patients suffering from endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028556	A5: Abweichender Studientyp
439	ACTRN12620001055998	Vanessa Lusink. 2020. Effect of intraperitoneal instillation of Ropivacaine at gynaecological laparoscopy on post-operative pain scores: a randomised control trial.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001055998	A3: Abweichende Vergleichstherapie
440	ChiCTR2000039040	Qilu hospital, Shandong University . 2020. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in Chinese patients with adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039040	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
441	PACTR2020106225 28145	suez canal university. 2020. Dienogest vs. Laparoscopic Cystectomy for Ovarian Endometrioma in Females Attending Outpatient Clinic in Suez Canal University Hospital. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202010622528145	A3: Abweichende Vergleichstherapie
442	CTRI/2020/09/0275 92	JIPMER. 2020. Levonorgestrel intrauterine device versus combined transcervical resection of the endometrium and levonorgestrel intrauterine device in the management of Adenomyosis: A randomized clinical trial.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027592	A3: Abweichende Vergleichstherapie
443	ChiCTR200003673 5	The First Affiliated Hospital of the Navy Military Medical University. 2020. Puerarin tablets in the treatment of endometriosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036735	A3: Abweichende Vergleichstherapie
444	ChiCTR200003690 3	Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University. 2020. Construction and promotion of multidisciplinary and stereoscopic diagnosis and treatment mode of endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036903	A3: Abweichende Vergleichstherapie
445	ITMCTR200000368 0	The First Affiliated Hospital of the Navy Military Medical University. 2020. Puerarin tablets in the treatment of endometriosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ITMCTR2000003680	A3: Abweichende Vergleichstherapie
446	NCT04500743	National Research Center, Egypt . 2020. Role of Suppression of Endometriosis With Progestins Before IVF-ET: a Non-inferiority Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500743	A3: Abweichende Vergleichstherapie
447	NCT04495855	Bayer. 2020. VISANNE OS/Treatment of Endometriosis With Dienogest in the Real World Clinical Practice. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495855	A5: Abweichender Studientyp
448	NCT04445025	Colorado Center for Reproductive Medicine. 2020. The Effect of Elagolix in Comparison to Leuprolide Acetate on in Vitro Fertilization (IVF) Cycle Outcomes After a Transfer of Euploid Embryos to Patients With Surgically Diagnosed Endometriosis: A Pilot Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04445025	A3: Abweichende Vergleichstherapie
449	IRCT202005180474 89N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2020. The comparison of excision versus ablation in the surgical procedures of superficial endometriosis related to	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		chronic pelvic pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200518047489N1	
450	IRCT20200408046993N2	Yazd University of Medical Sciences. 2020. Evaluation of Ovarian Reservation in Women with Endometriosis under Total Cystectomy Compared to Partial Cystectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200408046993N2	A3: Abweichende Vergleichstherapie
451	CTRI/2020/05/025186	AIIMS Institute of Medical Sciences Bhubaneswar. 2020. Comparison of efficacy between levonorgestrel intrauterine system and dienogest in adenomyosis - a randomised clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025186	A3: Abweichende Vergleichstherapie
452	NCT04372836	Yonsei University. 2020. Effect of Vasopressin Injection Technique in Laparoscopic Excision of Unilateral Ovarian Endometriomas on Ovarian Reserve: Prospective Randomized Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04372836	A3: Abweichende Vergleichstherapie
453	CTRI/2020/04/024793	KMC Manipal. 2020. Role of Dienogest in the treatment of endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024793	A5: Abweichender Studientyp
454	NCT04374006	Indonesia University. 2020. Effects of Tetragonula Aff. Biroi Propolis Extract on Lesion Growth, Apoptotic and Inflammatory Activity of the Rat Endometriosis Tissue. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374006	A1: Abweichende Patientenpopulation
455	JPRN-UMIN000040158	Osaka Medical and Pharmaceutical University. 2020. Clinical evaluation of the efficacy and safety of robot-assisted hysterectomy using da Vinci Xi surgical system for uterine myoma and adenomyosis - Clinical evaluation of the efficacy and safety of robot-assisted hysterectomy for uterine myoma and adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040158	A5: Abweichender Studientyp
456	JPRN-UMIN000040068	Kitasato University Hospital. 2020. Clinical evaluation of the efficacy and safety of robot-assisted hysterectomy using da Vinci surgical system for benign gynecologic disease - Clinical evaluation of the efficacy and safety of robot-assisted hysterectomy for benign gynecologic disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040068	A5: Abweichender Studientyp
457	NCT04333017	Hospices Civils de Lyon. 2020. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Parietal Endometriosis : a Pilot Study (PRFA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04333017	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
458	NCT04306276	Ospedale Policlinico San Martino. 2020. Pretreatment With Dienogest in Women With Endometriosis Undergoing in Vitro-fertilization After a Previous Failed Cycle. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306276	A5: Abweichender Studientyp
459	IRCT20171030037093N31	Esfahan University of Medical Sciences. 2020. Evaluation and comparison of the sclerotherapy and laparoscopic cystectomy on the ovarian reserve and the disease relapse of patients with ovarian endometriosis in university hospitals, Isfahan. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171030037093N31	A3: Abweichende Vergleichstherapie
460	EUCTR2019-001966-14-FR	CHU CLERMONT FERRAND - DRCl. 2020. Using INDOcyanine green to analyse ovarian vascularization after ovarian laparoscopic CYStectomy, Diagnostic study of feasibility. - KYSINDO. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001966-14-FR	A5: Abweichender Studientyp
461	IRCT20191011045063N1	Iran University of Medical Sciences. 2020. The comparison of treatment with dienogest and contraceptive oral pills on the improvement of pain, and quality of life in surgery patients with advanced endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191011045063N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
462	NCT04256200	American University of Beirut Medical Center. 2020. Efficacy of Dienogest Versus Oral Contraceptive Pills on Pain Associated With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256200	A3: Abweichende Vergleichstherapie
463	ITMCTR2000002909	The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020. Comparing the Effects of Dienogest, LNG-IUS and Sanjiegutong Capsule in the Treatment of Symptomatic Adenomyosis: a Prospective Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ITMCTR2000002909	A3: Abweichende Vergleichstherapie
464	ChiCTR2000029010	The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020. Comparing the Effects of Dienogest, LNG-IUS and Sanjiegutong Capsule in the Treatment of Symptomatic Adenomyosis: a Prospective Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029010	A3: Abweichende Vergleichstherapie
465	NCT04295109	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2020. Comparison of the Effects of Fentanyl, Oxycodone, Butorphanol on Gastrointestinal Function in Patients Undergoing Laparoscopic Hysterectomy: a Double-blind, a Randomized Controlled Trial.	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04295109	
466	NCT04209127	Karolinska Institutet. 2019. Single Blinded Randomized Controlled Study of Symptom Improvement After Uterine Artery Embolization (UAE) Versus Ultrasound Guided Percutaneous/Transvaginal Microwave Ablation, Evaluated by Validated Questionnaires. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209127	A3: Abweichende Vergleichstherapie
467	NCT04203212	424 General Military Hospital. 2019. Bone Mineral Density Alterations and Correlations With Bone and Muscle Metabolism Parameters During Menstrual Cessation Due to GnRH Therapy and After Menstrual Restoration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203212	A5: Abweichender Studientyp
468	NCT04151173	Shanghai First Maternity and Infant Hospital. 2019. Assessment of Ovarian Reserve After Laparoscopic Cystectomy Versus Aspiration/Electrocoagulation in the Treatment of Ovarian Endometrioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04151173	A3: Abweichende Vergleichstherapie
469	EUCTR2019-003645-16-FR	Hopital Foch. 2019. Benefit of the GnRH agonist before frozen embryo transfer in patients with endometriosis and / or adenomyosis: randomized prospective study - DECATEC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003645-16-FR	A3: Abweichende Vergleichstherapie
470	JPRN-UMIN000038075	Juntendo University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology. 2019. Future fertility preservation strategies for patients with ovarian endometrioma undergoing laparoscopic cystectomy: Cryopreservation, activation and autografting of ovarian tissues. - Future fertility preservation strategies for patients with ovarian endometrioma undergoing laparoscopic cystectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038075	A3: Abweichende Vergleichstherapie
471	RBR-44bjjf	Hospital São José do Avaí. 2019. Does intrathecal Ketamine produces superior, inferior or similar analgesia compared to Morphine in Abdominal Hysterectomy surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-44bjjf	A3: Abweichende Vergleichstherapie
472	RBR-65b5b3	Universidade Estadual do Rio de Janeiro. 2019. Impact of Mindfulness-Based Intervention on pain and quality of life in women with Deep Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-65b5b3	A3: Abweichende Vergleichstherapie
473	NCT04071574	Lebanese University. 2019. Comparative Study on the Efficacy of Ovarian Stimulation Protocols on the Success Rate of ICSI in Women With Infertility	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Problems. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071574	
474	ChiCTR1900024958	Qilu Hospital of Shandong University. 2019. Dienogest Versus Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists or a Low-dose Combined Oral Contraceptive for Treatment of Adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024958	A3: Abweichende Vergleichstherapie
475	CTRI/2019/07/020185	Institute. 2019. Dienogest versus GnRH-agonist (Leuprolide) prior to in-vitro-fertilization (IVF) cycle in women with endometriosis associated infertility: a randomized controlled study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020185	A3: Abweichende Vergleichstherapie
476	EUCTR2019-001830-32-FR	University Hospital Toulouse. 2019. Phase III Trial to assess impact of ultra-long versus long down-regulation protocol on IVF/ICSI outcomes in infertile women presenting with adenomyosis. - ADENOFIV. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001830-32-FR	A3: Abweichende Vergleichstherapie
477	JPRN-jRCT1051190028	Kimura Tadashi. 2019. Comparison of postoperative administration between dienogest and ultra low dose estrogen and progesterone tablet for suppressing recurrence of ovarian endometriomas: A randomized study - ENDOMETRIOSIS study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1051190028	A3: Abweichende Vergleichstherapie
478	IRCT20120201008897N7	Esfahan University of Medical Sciences. 2019. Comparative study on the effects of continuous administration of dienogest and continuous oral contraceptive pills on the recurrence of endometriosis symptoms after laparoscopic surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120201008897N7	A3: Abweichende Vergleichstherapie
479	NCT03931915	ASKA Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. Phase III Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in Patients With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931915	A3: Abweichende Vergleichstherapie
480	CTRI/2019/04/018680	AIIMS New Delhi. 2019. To evaluate and compare the changes in Serum AMH levels in Endometrioma patients receiving Dienogest therapy in comparison to endometriotic cystectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018680	A3: Abweichende Vergleichstherapie
481	TCTR20190417002	Department of Obstetrics and Gynecology & Faculty of Medicine & Ramathibodi Hospital. 2019. Combined Oral Contraceptive Pills after Unilateral Salpingo-oophorectomy and Hysterectomy in Patients with Endometrioma: A Randomized Controlled Study.	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190417002	
482	JPRN-jRCTs041180140	Osuka Satoko. 2019. The evaluation for usefulness of dienogest to prevent decline of ovarian reserve by cystectomy for endometriomas. - The evaluation for usefulness of dienogest to prevent decline of ovarian reserve by cystectomy for endometriomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180140	A2: Abweichende Vergleichstherapie
483	JPRN-jRCTs052180221	Kitawaki Jo. 2019. Investigation of the efficacy of Vagipipe C type in total laparoscopic hysterectomy - New vaginal pipe trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs052180221	A3: Abweichende Vergleichstherapie
484	NCT03890042	Assiut University. 2019. Dienogest Versus a Low-dose Combined Oral Contraceptive for Treatment of Adenomyotic Uteri. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03890042	A3: Abweichende Vergleichstherapie
485	JPRN-jRCTs071180042	Kato Kiyoko. 2019. The Influence on SPecific Activity of protein S and coagulation system : Dienogest and low dose estrogen-progestin for Endometriosis - SPADE study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180042	A5: Abweichender Studientyp
486	NCT03826355	Hospital Clinic of Barcelona. 2019. Impact on Ovarian Reserve According to the Type of Ovarian Endometrioma Excision: Laser Versus Conventional Cystectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826355	A3: Abweichende Vergleichstherapie
487	ISRCTN55659103	Institute of Reproductive Medicine. 2019. Congenital anomalies in children following maternal use of dydrogesterone or micronized progesterone as luteal support in infertile women: A retrospective, observational study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55659103	A5: Abweichender Studientyp
488	IRCT20160717028967N9	Avicenna infertility center Vice chancellor for research. 2019. The effect of long term GnRh agonist before frozen embryo transfer in pregnancy outcomes in women with adenomyosis in avicinna infertility center in 2?? 018_2019. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160717028967N9	A3: Abweichende Vergleichstherapie
489	NCT03792009	Kangbuk Samsung Hospital. 2018. A Randomized, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Paracervical Block Before Total Laparoscopic Hysterectomy for Postoperative Pain Control (PALAPA):.	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03792009	
490	IRCT20181015041355N1	Endometriosis Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran. 2018. Effectiveness of Acceptance and Commitment Therapy on Improvement of Body Image, Decreasing Negative Emotions, Increasing Acceptance and Psychological Well-being of Cancer and non Cancer Women After Hysterectomy Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181015041355N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
491	NCT03778359	Taiwan Taipei Veterans General Hospital. 2018. Comparison of the Operation and Medical Treatment of Endometriosis and Adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778359	A5: Abweichender Studientyp
492	NCT03824054	Catholic University of the Sacred Heart. 2018. Evaluation of Quality of Life and Gastrointestinal Well-being in Patients Undergoing Colorectal Resection for Deep Infiltrating Endometriosis. Retrospective Observational Cohort Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824054	A5: Abweichender Studientyp
493	NCT03789123	Bagcilar Training and Research Hospital. 2018. Effects of Dienogest and Dienogest Plus Estradiol Valerate on Ovarian Reserve and Endometrioma Size. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789123	A3: Abweichende Vergleichstherapie
494	NCT03931603	Hospices Civils de Lyon. 2018. Endometriosis of the Recto-sigmoid: MRI Criteria Predictive of Shaving or Segmental Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931603	A5: Abweichender Studientyp
495	NCT03744507	Myovant Sciences GmbH. 2018. A Prospective Observational Study of Bone Mineral Density in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744507	A5: Abweichender Studientyp
496	NCT03654144	Assiut University. 2018. Role of Dienogest in the Treatment of Patient With Symptomatic Adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03654144	A3: Abweichende Vergleichstherapie
497	NCT03615352	Shaimaa Mostafa Mohammed Refaay El shemy. 2018. Impact of Laparoscopic Ovarian Cystectomy Versus Aspiration and Coagulation on Ovarian Reserve and Pelvic Pain in Cases of Ovarian Endometrioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03615352	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
498	EUCTR2017-004066-10-BE	Myovant Sciences GmbH. 2018. SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain - SPIRIT EXTENSION. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004066-10-BE	A5: Abweichender Studientyp
499	EUCTR2017-004066-10-HU	Myovant Sciences GmbH. 2018. SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain - SPIRIT EXTENSION. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004066-10-HU	A5: Abweichender Studientyp
500	EUCTR2017-004066-10-ES	Myovant Sciences GmbH. 2018. SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain - SPIRIT EXTENSION. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004066-10-ES	A5: Abweichender Studientyp
501	NCT03565848	Università degli Studi dell'Insubria. 2018. Analysis of Surgical Outcomes in Women Undergoing Mesenteric Vascular and Nerve Sparing Surgery in Laparoscopic Segmental Colorectal Resection for Deep Infiltrating Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565848	A5: Abweichender Studientyp
502	NCT03585309	Ain Shams University. 2018. The Impact of Electrocoagulation on Ovarian Reserve After Laparoscopic Excision of Ovarian Cysts: Randomization Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03585309	A2: Abweichende Vergleichstherapie
503	JPRN-UMIN000032406	Kyoto Prefectural University of Medicine. 2018. The effect of hormone therapy on chronic inflammation of endometriosis - The effect of Dienogest on chronic inflammation of endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032406	A5: Abweichender Studientyp
504	ISRCTN13560263	University of Oxford, Clinical Trials and Research Governance Team. 2018. FENOX – A study into the biology of uterine fibroids and endometriosis in women of reproductive age who suffer from these conditions compared to women who do not have these conditions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13560263	A5: Abweichender Studientyp
505	NCT03484546	Acibadem University. 2018. Optimum Menstrual Cycle Time for Endometrioma Excision.	A5: Abweichender Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484546	
506	JPRN-UMIN000031530	Teikyo University. 2018. A clinical study for robotic-assisted hysterectomy with da Vinci Surgical System - A clinical study for robotic-assisted hysterectomy with da Vinci Surgical System. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031530	A5: Abweichender Studientyp
507	JPRN-UMIN000031111	Kamiya Ladies Clinic. 2018. The efficacy of progestin primed ovarian stimulation (PPOS) during controlled ovarian stimulation(COS) for patients with endometriosis - PPOS for patients with endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031111	A2: Abweichende Vergleichstherapie
508	NCT03421639	Italy Centre for Endocrinology and Reproductive Medicine. 2018. A Controlled Trial on Adenomyosis Treatment Comparing Aromatase Inhibitor Plus GnRH Analogue Versus GnRH Analog Alone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421639	A3: Abweichende Vergleichstherapie
509	ChiCTR-ROC-17013036	Department of Anesthesia, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang. 2017. Clinical predictors of different types of acute postoperative pain after laparoscopic total hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ROC-17013036	A5: Abweichender Studientyp
510	JPRN-UMIN000029461	Suita Tokushukai Hospital. 2017. The evaluation for safety and efficacy of the robotic total hysterectomy using da Vinci surgical system - The evaluation for safety and efficacy of the robotic total hysterectomy using da Vinci surgical system. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029461	A5: Abweichender Studientyp
511	TCTR20170927001	Faculty of Medicine ChiangMai University. 2017. Effect of preoperative GnRH agonist used before laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma on ovarian reserve. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170927001	A4: Abweichende Endpunkte
512	ChiCTR-INR-17012351	Sun Yat - sen Memorial Hospital Medical Ethics Committee. 2017. The protection of vasopressin to ovarian function during laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy: a single center, prospective, randomized, controlled clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17012351	A3: Abweichende Vergleichstherapie
513	CTRI/2017/07/009148	Department of Obstetrics and Gynaecology. 2017. To study ovarian reserve after Laparoscopic Endometriotic Cystectomy and to Correlate the effect of post cystectomy Ovarian Suppression with Fertility Outcome: A Randomised Controlled Trial.	A4: Abweichende Endpunkte

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009148	
514	NCT03232281	Ipsen. 2017. A Phase III, Multicentre, Randomised, Open-label, Parallel, Active-controlled Study to Compare the Oestradiol Suppression, Clinical Efficacy and Safety of Two Formulations of Triptorelin (Triptorelin Pamoate PR 3-month and Triptorelin Acetate PR 1-month) in Chinese Subjects With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03232281	A3: Abweichende Vergleichstherapie
515	NCT03227640	Scientific Institute San Raffaele. 2017. The Impact on Ovarian Reserve of Ovarian Cystectomy Versus Laser Vaporization in the Treatment of Ovarian Endometrioma: a Randomized Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227640	A3: Abweichende Vergleichstherapie
516	NCT03204318	Myovant Sciences GmbH. 2017. SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204318	A2: Abweichende Intervention
517	NCT03204331	Myovant Sciences GmbH. 2017. SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204331	A2: Abweichende Intervention
518	DRKS00011313	Forschungsinstitut für Frauengesundheit/Department für Frauengesundheit. 2017. Hybrid Argon Plasma Coagulation (HybridAPC) versus resection in the surgical treatment of peritoneal endometriosis - Hybrid-APC 001. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011313	A3: Abweichende Vergleichstherapie
519	ACTRN12617000489392	Dr Uri Dior. 2017. Impact on Bladder and Bowel Function after Laparoscopic Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis: a Prospective Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000489392	A5: Abweichernder Studientyp
520	NL-OMON26777	VU University Medical Center. 2017. Continuous use of Oral contraceptives as an alternative for long term Pituitary down-regulation with a GnRH agonist prior to IVF/ICSI in Endometriosis patients: a randomised controlled trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26777	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
521	IRCT2016060618655N4	Shiraz University of Medical Sciences Vice Chancellor for Research. 2017. To Compare Laparoscopic Cystectomy versus IVF for Unilateral Endometrioma on Fertility Out com in Endometriotic Infertile Woman. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016060618655N4	A3: Abweichende Vergleichstherapie
522	NCT03142035	American University of Beirut Medical Center. 2017. Dienogest Versus Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Pre-treatment in Women With Endometriosis Undergoing in Vitro Fertilization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03142035	A4: Abweichende Endpunkte
523	JPRN-UMIN000026073	Department of Obstetrics and Gynecology Nara Medical University. 2017. Randomized trial of clinical effect of 6 months or 3 months Gn-RH agonist (Goserelin acetate 1.8mg) to endometriosis complicated uterine myoma - Goserelin trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026073	A3: Abweichende Vergleichstherapie
524	ChiCTR-INR-17010471	Chinese PLA General Hospital. 2017. Synthetical Comparative Study of microwave ablation, radiofrequency, laser, High intensity focused ultrasound and anhydrous alcohol in the treatment of benign lesions in myometrium. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17010471	A3: Abweichende Vergleichstherapie
525	NCT02984774	Istanbul University. 2016. Does Telomerase Activity Have an Effect on Infertility in Patients With Endometriosis ? Assessment of Telomerase Activity in Eutopic, Ectopic Endometrial Tissue and Serum. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984774	A5: Abweichender Studientyp
526	JPRN-UMIN000018733	Okayama University Hospital. 2016. optimal dose decision of Dienogest by serum Estradiol level for endometriosis - optimal dose decision of Dienogest by serum Estradiol level for endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018733	A5: Abweichender Studientyp
527	IRCT201608018897N4	Vice President of Research of Isfahan University of Medical Sciences. 2016. Evaluation of ovarian reserve after laparoscopic cystectomy of endometrioma with and without vasopressin injection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201608018897N4	A3: Abweichende Vergleichstherapie
528	ChiCTR-IOR-16009152	Xuanwu Hospital of CCMU. 2016. The Impact of Anti-inflammatory with Methylprednisolone Before Surgery or Parecoxib Sodium After Surgery on Postoperative Analgesia in Hysterectomy with Oxycodone Analgesia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16009152	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
529	RBR-6hhxzv	Faculdade de Medicina da USP. 2016. Laparoscopic Hysterectomy: comparative study between Multiport and Single Port Laparoscopy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6hhxzv	A3: Abweichende Vergleichstherapie
530	CTRI/2016/08/007162	AIIMS New Delhi. 2016. The role of GnRH analogues in improving outcome in women undergoing super-ovulation and intra-uterine insemination after surgical correction of minimal to mild endometriosis: a randomised control trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007162	A4: Abweichende Endpunkte
531	ISRCTN63952470	University Malaya Medical Centre, University of Malaya. 2016. Comparing the impact of Dienogest with short term GnRH analogue usage in women with Endometriosis prior to laparoscopic Cystectomy: a randomised controlled trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN63952470	A3: Abweichende Vergleichstherapie.
532	ChiCTR-IPR-16008761	Liuzhou Maternal and Child Health-Care Hospital. 2016. A prospective study for comparison of three different laparoscopic hysterectomy surgeries in the treatment of uterine adenomyosis: how's the impact of pelvic floor function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-16008761	A3: Abweichende Vergleichstherapie
533	NCT02807363	Enteris BioPharma Inc.. 2016. A Randomized, Open-label, Parallel-group, Active-control PK/PD Study of Three Doses of Leuprolide Oral Tablets in Comparison to an IM Dose of Leuprolide in Healthy Female Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807363	A1: Abweichende Patientenpopulation
534	EUCTR2013-000798-59-HU	Novalon S.A. 2016. Phase III, open-label, multi-centre study to assess the pharmacodynamic (PD), pharmacokinetic (PK) and safety of Zoreline 3.6 mg goserelin subcutaneous implant (Novalon) in women with confirmed endometriosis - Zoreline 3.6 mg goserelin subcutaneous implant (Novalon) in women with confirmed endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000798-59-HU	A5: Abweichender Studientyp
535	CTRI/2016/05/006951	Not Applicable. 2016. To Evaluate the Efficacy of Cabergoline as compared to GnRH Agonists in women with Endometriosis: A Prospective Open label Randomised Controlled Trial - CAGE. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006951	A3: Abweichende Vergleichstherapie
536	NCT02779387	Peking University People's Hospital. 2016. Efficacy of Laparoscopic Surgery Combined With GnRH-a in the Treatment of Endometriosis Associated Infertility: A Multicenter, Prospective, Randomized-control-trial.	A4: Abweichende Endpunkte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779387	
537	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778919	A3: Abweichende Vergleichstherapie <i>in Kombination mit</i> A7: Kürzere Studiendauer
538	EUCTR2015-005124-25-BG	Novalon S.A.. 2016. Open-label, multi-center, randomized parallel group study to assess the pharmacokinetic (PK) profile of Zoreline 3.6 mg goserelin subcutaneous implant (test product, Novalon S.A.) and of Zoladex® 3.6 mg goserelin subcutaneous implant (reference product, AstraZeneca UK Limited) in women with confirmed endometriosis.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005124-25-BG	A3: Abweichende Vergleichstherapie
539	JPRN-UMIN000022266	Kyushu University Hospital Department of Obstetrics and Gynecology. 2016. The Influence on Specific Activity of protein S and coagulation system : Dienogest and low dose estrogen-progestin for Endometriosis. - The Influence on Specific Activity of protein S and coagulation system : Dienogest and low dose estrogen-progestin for Endometriosis. (SPADE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022266	A5: Abweichender Studientyp
540	TCTR20160427005	Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund. 2016. Ovarian reserve after laparoscopic cystectomy for unilateral ovarian endometrioma: Comparison of Suture vs Coagulation techniques. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20160427005	A5: Abweichender Studientyp
541	IRCT2016030126855N1	research deputy Tehran University of Medical Science. 2016. assessment of ovarian reserve after endometrioma laparoscopic cystectomy with and without vasopressin injection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016030126855N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
542	NCT02737800	Kasr El Aini Hospital. 2016. Effect of Prolonged GnRh Agonist Therapy on the Outcome of In-Vitro Fertilization& Embryo Transfer in Endometrioma Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737800	A4: Abweichende Endpunkte
543	NCT02728245	Seoul National University Hospital. 2016. Randomized Phase 2 Trial Comparing Preoperative Dienogest Therapy Followed by Surgery vs. Upfront Surgery to Save Ovarian Reserve in Young Women With Ovarian Endometrioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728245	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
544	IRCT2016030626698N2	Tehran University of Medical Sciences, research deputy. 2016. Assessment of ovarian reserve of patients with endometrioma after total and partial laparoscopic surgery with ovary cauterization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016030626698N2	A3: Abweichende Vergleichstherapie
545	JPRN-UMIN000020865	Osaka University Hospital. 2016. Comparison of postoperative administration between dienogest and ultra low dose estrogen and progesterone tablet for suppressing recurrence of ovarian endometriomas: A randomized study - Comparison of postoperative administration between dienogest and ultra low dose estrogen and progesterone tablet for suppressing recurrence of ovarian endometriomas: A randomized study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020865	A3: Abweichende Vergleichstherapie
546	NL-OMON23586	VU Medical Center. 2016. Uterine artery embolization versus hysterectomy for symptomatic adenomyosis: a case-control study.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON23586	A5: Abweichender Studientyp
547	JPRN-UMIN000020396	Takanohara Central Hospital. 2016. Effectiveness of Vasopressin During laparoscopic Hysterectomy - Vasopressin During laparoscopic Hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020396	A3: Abweichende Vergleichstherapie
548	NCT02599077	Fundación Santa Fe de Bogota. 2015. Impact vs. Dienogest: A Combined Oral Contraceptive in the Size of Endometriomas in Women With Diameters Smaller Than 4 Centimeters Thereof, at University Hospital Fundación Santa Fe de Bogota, Between the Years 2015-2017. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599077	A3: Abweichende Vergleichstherapie
549	DRKS00009356	Universitätsfrauenklinik. 2015. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH) versus vaginal hysterectomy (VH) - a prospective, randomized, double-blind study in patients with an indication for vaginal hysterectomy - LAVA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009356	A3: Abweichende Vergleichstherapie
550	DRKS00009511	Geburtshilfe und Gynäkologische Onkologie Pius-Hospital Universitätsklinik für Frauenheilkunde. 2015. Randomised, controlled clinical study with patients with endometriosis and the desire to have children – Comparison between peritoneal ablation by excision only and excision with the application of an adhesionbarrier. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009511	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
551	JPRN-UMIN000018569	Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. 2015. The evaluation for usefulness of dienogest to prevent decline of ovarian reserve by cystectomy for endometriomas - The evaluation for usefulness of dienogest to prevent decline of ovarian reserve by cystectomy for endometriomas.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018569	A3: Abweichende Vergleichstherapie
552	TCTR20150921001	Department of Obstetrics & Gynecology & Faculty of Medicine & Ramathibodi hospital & Mahidol University. 2015. The Effects of Dienogest on Macrophage and Natural killer cells in Adenomyosis : A Randomized Controlled Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20150921001	A4: Abweichende Endpunkte
553	NCT02575248	Ain Shams University. 2015. Induction of Ovulation by Clomiphene Citrate Following Laparoscopic Surgery for Endometriosis Stage 1 and Stage 11 With and Without Suppression by Dienogest. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575248	A4: Abweichende Endpunkte
554	NL-OMON55436	Vrije Universiteit Medisch Centrum. 2015. Uterine artery embolization versus hysterectomy for symptomatic adenomyosis: a case-control study - QUESTA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55436	A3: Abweichende Vergleichstherapie
555	JPRN-UMIN000017865	The University of Tokyo Hospital. 2015. Safety Assessment of Adenomyomectomy by Loop Electrosurgical Excision Procedure - Safety Assessment of Adenomyomectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017865	A5: Abweichender Studientyp
556	NCT02472873	Meir Medical Center. 2015. Efficacy of Aspiration and Sclerotherapy During Laparoscopy Using 95% Ethanol for the Treatment of Endometriomas - a Prospective Case Control Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02472873	A5: Abweichender Studientyp
557	JPRN-UMIN000017627	Kyusyu university hospital. 2015. Research on influence that dienogest and low dose estrogen progesterone gives protein S specific activity and the coagulation system - Effects of DNG and LEP gives to protein S specific activity. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017627	A5: Abweichender Studientyp
558	NCT02438735	Uludag University. 2015. The Effect Of The Presence Of Endometriomas On Ovarian Reserve. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438735	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
559	NCT02425462	Bayer. 2015. EffectiveNess of VISanne® in Improving Quality of Life in aslan wOmen With eNdometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02425462	A5: Abweichender Studientyp
560	NCT02400801	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2015. Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Downregulation Versus Oral Anticonception Prior to ART in Postoperative Endometriosis Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400801	A4: Abweichende Endpunkte
561	NCT02393482	University of Cagliari. 2015. Psychological Impact of Amenorrhea in Women With Endometriosis: Perspective Randomized Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393482	A3: Abweichende Vergleichstherapie
562	NCT02385448	The University of Hong Kong. 2015. A Prospective, Randomized Controlled Trial Comparing the Use of Dienogest and Combined Oral Contraceptive Pills (Microgynon) to Reduce the Risk of Recurrence of Endometriotic Cyst After Conservative Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02385448	A3: Abweichende Vergleichstherapie
563	ChiCTR-IPR-15005971	Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University. 2015. The effect of different Leuprorelin Acetate microspheres doses (Enantone®) to uterine volume in adenomyosis.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15005971	A3: Abweichende Vergleichstherapie
564	NCT02350452	University of Cagliari. 2015. The Impact on Ovarian Reserve of Diode Laser vs Bipolar Coagulation of Inner Lining of Ovarian Endometriomas After Laparoscopic Cystectomy: a Randomized Clinical Trial.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350452	A3: Abweichende Vergleichstherapie
565	NCT02308995	Aljazeera Hospital. 2014. Barbed Sutures Versus Conventional Sutures in Laparoscopic Excision of Endometrioma . A Randomized Controlled Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308995	A3: Abweichende Vergleichstherapie
566	ChiCTR-TRC-14005234	Tianjin Central Gynecology and Obstetrics Hospital. 2014. A Randomized Study Comparing the Side Effects and Hormonal Status of Triptorelin and Leuprorelin Fol. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14005234	A3: Abweichende Vergleichstherapie
567	EUCTR2013-005494-53-GB	Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust. 2014. A Study of the Histopathological Changes within Ectopic Endometrial Tissue, in Subjects with Known Pelvic Endometriosis Following Treatment with Ulipristal Acetate, a Selective Progesterone Receptor Modulator (SPRM). - Changes in Histology following Ulipristal Therapy in Endometriosis	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		1.1. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005494-53-GB	
568	JPRN-jRCT2080222591	MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 2014. MJR-35 phase 3 study to investigate the efficacy and safety in patients with adenomyosis (a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222591	A6: Abweichender Publikationstyp (eine ausführliche Ergebnisdarstellung ist nicht verfügbar)
569	NCT02203331	Bayer. 2014. A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel- Group, Multi-center Phase IIb Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Dose Combinations of an Aromatase Inhibitor and a Progestin in an Intravaginal Ring Versus Placebo and Leuprorelin / Leuprolide Acetate in Women With Symptomatic Endometriosis Over a 12-week Treatment Period. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203331	A7: Kürzere Studiendauer
570	EUCTR2013-005090-53-FI	Bayer HealthCare AG. 2014. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel- group, multi-center phase IIb study to assess the efficacy and safety of different dose combinations of an aromatase inhibitor and a progestin in an intravaginal ring versus placebo and leuprorelin / leuprolide acetate in women with symptomatic endometriosis over a 12-week treatment period - ESPARIOS 1. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005090-53-FI	A7: Kürzere Studiendauer
571	ACTRN12614000693628	Eman Elkattan. 2014. comparative study of the subendometrial vascular indices and junctional zone measurement in women with adenomyosis and women without using ultrasound 3D power Doppler. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000693628	A5: Abweichender Studientyp
572	ACTRN12614000653662	Sapienza University of Rome. 2014. Patients with bilateral endometriomas underwent laparoscopy cystectomy by two different surgical techniques (stripping vs combined technique), using patients themselves as their own controls, to evaluate ovarian reserve as primary outcome.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000653662	A3: Abweichende Vergleichstherapie
573	NCT02158845	University of Sao Paulo. 2014. Effects of the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System Compared With the Leuprolide Acetate in Patients With Endometriosis: a Randomized Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158845	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
574	ISRCTN37028168	Portsmouth Hospitals NHS Trust (UK). 2014. A randomised, single-blind clinical trial to investigate the effectiveness of bipolar versus monopolar diathermy treatment on pain symptoms for women with newly diagnosed superficial endometriosis: the SET study (Superficial Endometriosis Treatment). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37028168	A3: Abweichende Vergleichstherapie
575	NCT02165917	Pius-Hospital Oldenburg. 2014. Randomised, Controlled Clinical Study With Patients With Endometriosis and the Desire to Have Children - Comparison Between Peritoneal Ablation by Excision Only and Excision With the Use of an Adhesionbarrier. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02165917	A3: Abweichende Vergleichstherapie
576	IRCT201403088897N2	Tehran University of Medical Sciences. 2014. The comparison of ovarian reserve after laparoscopic cystectomy of endometrioma using bipolar electrocoagulation versus intracorporeal suture: Clinical trial study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201403088897N2	A3: Abweichende Vergleichstherapie
577	NCT02102529	Kepler University Hospital. 2014. Survey: Clinical Outcome After Bowel Resection in Women Due to Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102529	A5: Abweichender Studientyp
578	NCT02093390	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2014. A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093390	A1: Abweichende Patientenpopulation
579	NCT02086344	University Magna Graecia. 2014. The Effect in Term of Ovarian Reserve Modification of Adding Prophylactic Bilateral Salpingectomy (PBS) to TLH for Preventing Ovarian Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086344	A5: Abweichender Studientyp
580	ACTRN12614000139673	Eman Elkattan. 2014. comparative study of the ovarian vascular indices in women with fibroids and adenomyosis and women without using ultrasound 3D power Doppler. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000139673	A5: Abweichender Studientyp
581	ISRCTN50928834	University Hospital of North Staffordshire NHS Trust (UK). 2013. Laparoscopic excision/ablation with a helium thermal coagulator compared with electrodiathermy for the treatment of mild to moderate endometriosis: a randomised controlled trial.	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50928834	
582	NCT01973816	Rouen University Hospital. 2013. Randomized Trial Comparing Functional Digestive Outcomes Related to Two Types of Management of Rectal Endometriosis: Continuous Hormonal Treatment and Curative Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973816	A3: Abweichende Vergleichstherapie
583	ACTRN12613001049763	A/Prof Martin Healey. 2013. Prospective randomized double blinded controlled trial comparing treatment of endometriosis with excision versus ablation on pain, rates of pregnancy, repeat surgery and use of hormonal medication in the 5 years post-operation.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001049763	A3: Abweichende Vergleichstherapie
584	NCT01942369	Ipsen. 2013. A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study to Describe the Efficacy of a Continuous up to 24-week Treatment of Diphereline 3.75mg Following Conservative Surgery in Deep Infiltrating Endometriosis (DIE) Patients Over a Period of 24 Months.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942369	A5: Abweichender Studientyp
585	CTRI/2013/08/003927	DR SUDHINDRA MOHAN BHATTACHARYA. 2013. EFFECT OF INJ TRIPTORELIN (Gonadotrophin releasing hormone analogue) ON SERUM 25 HYDROXY VITAMIN D3 LEVEL.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/08/003927	A5: Abweichender Studientyp
586	NCT02350790	Milton S. Hershey Medical Center. 2013. Robotic Surgical Management of Endometriosis: Excision Versus Ablation With Argon Beam Coagulator (ABC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350790	A3: Abweichende Vergleichstherapie
587	NCT01919333	Thammasat University. 2013. Anti-Mullerian Hormone Changes After Laparoscopic Ovarian Cystectomy for Endometrioma Compared With the Non-ovarian Conditions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01919333	A5: Abweichender Studientyp
588	EUCTR2013-001984-21-GB	University of Aberdeen and NHS Grampian. 2013. PRE-EMPT: Preventing Recurrence of Endometriosis by Means of long acting Progestogen Therapy - PRE-EMPT v1.0. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001984-21-GB	A3: Abweichende Vergleichstherapie
589	NCT01911962	Sun Yat-Sen University First Affiliated Hospital. 2013. A Prospective Randomized Controlled Study of Natural Orifice Medium-low Rectal Endometriosis Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911962	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
590	ACTRN12613000435785	Hulya Basar. 2013. Intravenous usage of paracetamol and dexketoprofen trometamol for analgesia after hysterectomy procedures in females. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000435785	A3: Abweichende Vergleichstherapie
591	IRCT2013012512262N1	Tehran University of Medical Science. 2013. Assessment of the effect of Vasopressin injection on decreasing time of surgery and need to electrocoagulation for hemostasis during laparoscopic cystectomy of patients referred to Zanan Hospital because of endometriomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013012512262N1	A3: Abweichende Vergleichstherapie
592	JPRN-UMIN000010332	Tokyo Womens Medical University Department of Obstetrics and Gynecology. 2013. A Randomized Parallel Group Controlled Study between 3.75 mg of Leuprorelin and 1.8 mg of Goserelin Depot in the Sequential Therapy (GnRH Agonist + Dienogest) for Treatment of Endometriosis - A Randomized Parallel Group Controlled Study between 3.75 mg of Leuprorelin and 1.8 mg of Goserelin Depot in the Sequential Therapy (GnRH Agonist + Dienogest) for Treatment of Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010332	A3: Abweichende Vergleichstherapie
593	EUCTR2013-000993-32-BE	University Hospital Leuven. 2013. Does prolonged GnRH downregulation prior to ART improve the clinical pregnancy rate in postoperative endometriosis patients? A RCT - Ultralong Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000993-32-BE	A3: Abweichende Vergleichstherapie
594	NCT01822080	Bayer. 2013. A Multicenter Study to Investigate the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of 2 mg Dienogest Tablets (Visanne/SH T00660AA) for the Treatment of Endometriosis in Chinese Patients: a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Phase Over 24 Weeks Followed by an Open-label, Single-group Follow up Over 28 Weeks. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01822080	A2: Abweichende Intervention
595	NCT01808170	Ain Shams University. 2013. Effect of Laparoscopic Ovarian Cystectomy of Endometrioma Versus Cyst Deroofing on Ovarian Reserve as Determined by Anti-mullerian Hormone and Antral Follicle Count: a Prospective Randomized Study.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808170	A3: Abweichende Vergleichstherapie
596	NCT01953250	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2013. To Assess the Functional Outcome in Patients That Underwent Laparoscopic Sigmoid and/or Rectum Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953250	A5: Abweicherer Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
597	NCT01793584	University of Texas Southwestern Medical Center. 2013. Randomized Trial of Laparoscopic Versus Abdominal Hysterectomy for Benign Indications and Impact on Surgical Success. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01793584	A3: Abweichende Vergleichstherapie
598	NCT01791413	Mahidol University. 2013. Effect of Pre-operative Depo Medroxyprogesterone Acetate on Serum Anti-mullerian Hormone Level After Laparoscopic Ovarian Cystectomy of Endometriomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791413	A4: Abweichende Endpunkte
599	NCT01788722	Bayer. 2013. Visanne® (Dienogest 2mg) Regulatory Post Marketing Surveillance Study in Korea. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01788722	A5: Abweichender Studientyp
600	JPRN-UMIN000009819	Tohoku Gynecologic Cancer Unit. 2013. Effects of long-term dienogest treatment on postoperative recurrence in ovarian endometrioma - Postoperative recurrence prevention by dienogest treatment in ovarian endometrioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009819	A3: Abweichende Vergleichstherapie
601	ChiCTR-ONC-12002968	Interventional Ultrasound department of Chinese PLA general hospital. 2012. Prospective multi-center researches on percutaneous microwave ablation for uterine fibroids and adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002968	A5: Abweichender Studientyp
602	NCT01767090	Astellas Pharma Europe B.V. 2012. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study to Assess the Efficacy, Safety, and Dose-Response Relationship of ASP1707 in Subjects With Endometriosis Associated Pelvic Pain for 12 Weeks, Followed by a 12-Week Double-blind Extension Without Placebo Control, Including a 24-Week Open-Label Leuprorelin Acetate Treatment Group for Bone Mineral Density Assessment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767090	A2: Abweichende Intervention und A3: Abweichende Vergleichstherapie in Kombination mit A7: Kürzere Studiendauer
603	EUCTR2012-002791-14-HU	Astellas Pharma Europe B.V. 2012. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study to Assess the Efficacy, Safety, and Dose-Response Relationship of ASP1707 in Subjects with Endometriosis Associated Pelvic Pain for 12 Weeks, Followed by a 12-Week Double-blind Extension without Placebo Control, Including a 24-Week Open-Label Leuprorelin Acetate Treatment Group for Bone Mineral Density Assessment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002791-14-HU	A2: Abweichende Intervention und A3: Abweichende Vergleichstherapie in Kombination mit A7: Kürzere Studiendauer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
604	IRCT201106116689 N2	Vice Chancellor for Research, Tehran University of Medical Sciences. 2012. Comparison of ovarian response to ovulation induction after laparoscopic cystectomy or medical management among infertile women with endometrioma undergoing assisted reproductive technology. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106116689N2	A3: Abweichende Vergleichstherapie
605	NCT01712763	Centre for Endocrinology and Reproductive Medicine, Italy. 2012. Treatment With Long Acting GnRH Antagonist Degarelix in Women With Endometriosis Recurrence. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712763	A3: Abweichende Vergleichstherapie
606	NCT01697111	Bayer. 2012. A Multi-center, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, and Open-label, Active-controlled, Parallel-group Comparative Study to Assess Efficacy and Safety of an Extended Flexible Regimen of BAY 86-5300 [0.02 mg Ethinylestradiol (β-CDC) and 3 mg Drospirenone] in the Patients With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01697111	A2 Abweichende Intervention
607	NCT01628432	Tours University Hospital. 2012. Effect of Total Salpingectomy During Conservative Hysterectomy for Benign Disease on Ovarian Function: Non Inferiority Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01628432	A3: Abweichende Vergleichstherapie
608	NCT01595724	Bayer. 2012. Study to Characterize Patients Treated With Visanne for Their Endometriosis Under Real-life Practice Conditions and Evaluate Their Quality of Life at Baseline and After 6 Months of Treatment With Visanne.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01595724	A5: Abweichender Studientyp
609	NCT01596985	Plasma Surgical Inc. 2012. Prospective, Monocentric Study Comparing Cystectomy to PlasmaJet Ablation in the Surgical Management of Ovarian Endometriomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01596985	A5: Abweichender Studientyp
610	DRKS00003697	Pius-Hospital Oldenburg, Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Gynäkologische Onkologie. 2012. Randomised, controlled clinical study with patients with endometriosis and the desire to have children – Comparison between peritoneal ablation by excision only and excision with the help of the Jet Grasper as well as the use of an adhesionbarrier. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003697	A5: Abweichender Studientyp
611	NCT01581905	Milton S. Hershey Medical Center. 2012. A Randomized Controlled Trial Comparing Conventional Laparoscopic Hysterectomy With Robot-Assisted	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Laparoscopic Hysterectomy at a Teaching Institution. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581905	
612	NCT01564602	Taiwan Taipei Veterans General Hospital. 2012. Prospective Cohort Study to Compare to 2-channel and Multiple Channel Single Port Laparoscopic-assisted Vaginal Hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564602	A5: Abweichender Studientyp
613	NCT01483417	Samsung Medical Center. 2011. Multi-institution, Randomized Trial for Efficacy and Safety of Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS) Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy for the Treatment of Uterine Myoma or Adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01483417	A3: Abweichende Vergleichstherapie
614	JPRN-UMIN000006469	Obstetrics and Gynecology. 2011. Comparison of the efficacy of the preoperative use of dienogest and gonadotropin releasing hormone agonist for endometriosis: A randomized controlled trial - The efficacy of the preoperative use of dienogest for endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006469	A3: Abweichende Vergleichstherapie
615	NCT01458301	Takeda. 2011. A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458301	A7: Kürzere Studiendauer
616	NCT01452685	Takeda. 2011. A Phase II, Multicenter, Long-term Extension Study to Compare the Safety and Efficacy of TAK-385 (10, 20, and 40 mg) Following Oral Administration for 12 Weeks or More in the Treatment of Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452685	A2: Abweichende Intervention
617	JPRN-jRCT2080221548	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD.. 2011. A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221548	A2: Abweichende Intervention
618	JPRN-jRCT2080221549	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD.. 2011. A Phase II, multicenter, long-term extension study to compare the safety and efficacy of TAK-385 (10, 20, and 40 mg) following oral administration for 12 weeks or more in the treatment of endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221549	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
619	NCT01425333	Saad Amer. 2011. The Impact of Surgical Treatment of Ovarian Endometriomas on Ovarian Reserve: a Randomised Controlled Trial of Laparoscopic Ovarian Cystectomy Versus Cyst Ablation - a Pilot Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425333	A3: Abweichende Vergleichstherapie
620	JPRN-UMIN000005234	Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine. 2011. Prospective randomized study of IVF-ET with GnRH α long protocol or Dienogest treatment before GnRH α long protocol in patients with endometriosis - The effectiveness of Dienogest treatment before IVF-ET in infertile patients with endometriosis.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005234	A4: Abweichende Endpunkte
621	ACTRN12611000251921	Dr Jason Abbott. 2011. A double blinded randomised controlled trial on the effects of laparoscopic excision compared to placebo on pain and quality of life in women with endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000251921	A3: Abweichende Vergleichstherapie
622	NCT01294371	AbbVie (prior sponsor, Abbott). 2011. Prospective, Multi-Center, Observational Program to Assess Routine Use of Add-back Therapy in Patients With Endometriosis in Russian Federation, Planned for 6-month Course of Gonadoliberein Agonist Lucrin Depot.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294371	A5: Abweichender Studientyp
623	NCT01291576	University Hospital, Rouen. 2011. Randomized Trial Comparing Digestive and Urinary Dysfunction Secondary to 2 Surgical Techniques Used in the Management of Deep Endometriosis Infiltrating the Rectum: Colorectal Resection and Rectal Nodules Excision (ENDORE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01291576	A3: Abweichende Vergleichstherapie
624	NCT01269125	University of Ioannina. 2011. Ultralong Administration of GnRH- α Before in Vitro Fertilization Improves Fertilization Rate But Not Pregnancy Rate in Women With Endometriosis. A Prospective, Randomized, Controlled Trial.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269125	A4: Abweichende Endpunkte
625	EUCTR2009-017169-53-FI	Leverkusen Bayer HealthCare AG, D-51368 Germany. 2010. A multi-center, open label, single-arm study to investigate the safety and efficacy of daily oral administration of 2 mg dienogest tablets for the treatment of endometriosis in adolescents over a treatment period of 52 weeks - Visanne Study to assess safety in adolescents. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017169-53-FI	A1: Abweichende Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
626	NCT01218581	Mansoura University. 2010. Aromatase Inhibitors or Gonadotropin-releasing Hormone Agonists for the Management of Uterine Adenomyosis: A Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01218581	A3: Abweichende Vergleichstherapie
627	EUCTR2010-022216-39-ES	INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE. 2010. ESTUDIO COMPARATIVO, RANDOMIZADO, CIEGO, DEL EFECTO DEL PRETRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE GNRH FRENTE A PLACEBO EN PACIENTES ESTÉRILES DIAGNOSTICADAS DE ENDOMETRIOSIS QUE REALIZAN TRATAMIENTO DE FECUNDACIÓN IN VITRO. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022216-39-ES	A6: Abweichender Publikationstyp (andere Sprache)
628	NCT01125488	Taipei Veterans General Hospital, Taiwan. 2010. Maintenance Therapy of LNG-IUS in Conjunction With the GnRH Agonist to Prevent the Recurrence of Symptomatic Endometriosis After Conservative Surgery: A Prospective Randomized, Phase III Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125488	A3: Abweichende Vergleichstherapie
629	NL-OMON26415	VU University Medical Center, Department of Obstetrics and Gynaecology. 2010. Sampsons Theory of Endometriosis tested in Amsterdam by MRI: a case-control study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26415	A5: Abweichender Studientyp
630	NCT01065168	Mahidol University. 2010. Serial Measurement of Serum Antimüllerian Hormone in Women Undergoing Laparoscopic Cystectomy of Endometrioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065168	A5: Abweichender Studientyp
631	NCT01064128	Samsung Medical Center. 2010. Randomized Controlled Study of Different Pain Scores in Single-Port Access (SPA) Laparoscopic Hysterectomy Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064128	A3: Abweichende Vergleichstherapie
632	JPRN-UMIN000003098	Juntendo University faculty of medicine department of OB/GY. 2010. Comparison of the efficacy of dienogest with that of low dose oral contraceptive on the recurrence of endometriosis after laparoscopic surgery - Comparison of the efficacy of dienogest with that of low dose oral contraceptive on the recurrence of endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003098	A3: Abweichende Vergleichstherapie
633	NCT01048931	Taipei Veterans General Hospital, Taiwan. 2010. To Compare to Single-port Access Laparoscopic-assisted Vaginal Hysterectomy (LAVH) and Multiple Ports	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		LAVH: A Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01048931	
634	NCT00938496	AstraZeneca. 2009. A Non-interventional Study of Postoperative Treatment With Goserelin Acetate (Zoladex) in Moderate to Severe Endometriosis Patient. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00938496	A5: Abweichender Studientyp
635	NCT00930696	Katholieke Universiteit Leuven. 2009. Extensive Abdominal Lavage Following Laparoscopic Full Thickness Resection of Deep Endometriosis Involving the Bowel, Effects on Post-Operative Inflammation: a Randomised Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00930696	A3: Abweichende Vergleichstherapie
636	EUCTR2009-010095-23-DE	Omrix Biopharmaceuticals Ltd. 2009. A prospective, controlled, randomized, multi-center, pivotal study evaluating the safety and efficacy of ADHEXIL in prevention and/or reduction of adhesions in gynecology surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010095-23-DE	A3: Abweichende Vergleichstherapie
637	EUCTR2008-008722-73-IT	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA. 2009. ROLE OF PAROXETINE AS ADD-ON THERAPY TO GNRH AGONIST IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS-RELATED CHRONIC PELVIC PAIN - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008722-73-IT	A3: Abweichende Vergleichstherapie
638	NCT00797225	AbbVie. 2008. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI-56418 in Subjects With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00797225	A2: Abweichende Intervention <i>und</i> A3: Abweichende Vergleichstherapie <i>in Kombination mit</i> A7: Kürzere Studiendauer
639	NCT00735852	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. 2008. A Prospective Single Centre, Single Arm, Open Label Study of the Long Term Use of a LHRA Agonist (Decapeptyl SR, 11.25mg) in Combination With Livial Add Back Therapy in the Management of Chronic Cyclical Pelvic Pain in Pre Menopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00735852	A5: Abweichender Studientyp
640	NCT00654524	Zhejiang University. 2008. A Randomized Study Comparing Goserelin or Expectant Management Following Laparoscopic Surgery for Advanced Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654524	A4: Abweichende Endpunkte

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
641	ISRCTN35880386	Central Manchester and Manchester Children's University Hospitals NHS Trust (UK). 2008. Management of endometrioma in asymptomatic subfertile patients prior to in vitro fertilisation (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI): a multicentre randomised controlled trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN35880386	A4: Abweichende Endpunkte
642	ACTRN12608000109303	Department of Endo-Gynaecology. 2008. A comparative, single-blind, randomised trial of pain and ultrasound estimation of residual pelvic fluid associated with suction or non-suction drains following gynaecological laparoscopy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000109303	A2: Abweichende Intervention
643	ACTRN12608000105347	Australian Gynaecological Endoscopy Society (AGES). 2008. A single blind randomised controlled trial of surgical and patient outcomes using mechanical bowel preparation before laparoscopic gynaecological procedures involving the posterior compartment of the pelvis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000105347	A3: Abweichende Vergleichstherapie
644	NCT00621179	Colorado Center for Reproductive Medicine. 2008. Do Endometrial Implantation Markers Predict in Vitro Fertilization-embryo Transfer Cycle Outcomes in Endometriosis Patients Pretreated With Leuprolide Acetate in Depot Suspension?. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00621179	A4: Abweichende Endpunkte
645	EUCTR2007-006474-28-HU	Neurocrine Biosciences, INC. 2008. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI-56418 in Subjects with Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006474-28-HU	A2: Abweichende Intervention <i>und</i> A3: Abweichende Vergleichstherapie <i>in Kombination mit</i> A7: Kürzere Studiendauer
646	NCT00485355	The Cleveland Clinic. 2007. A Prospective Randomized Trial Comparing Conventional vs. Robotic Assisted Laparoscopic Hysterectomy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485355	A3: Abweichende Vergleichstherapie
647	NCT00461838	University Hospital, Gasthuisberg. 2007. Outcome After Multidisciplinary CO2 Laser Laparoscopic Excision of Deep Infiltrating Colorectal Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461838	A5: Abweichender Studientyp
648	NCT00462176	University Hospital, Gasthuisberg. 2007. A Retrospective Follow-up of Patients After Laparoscopic Segmental Bowel Resection for Deep Infiltrating	A5: Abweichender Studientyp

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Colorectal Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00462176	
649	ACTRN12605000714684	AGES. 2005. A Multi-Centre randomised controlled trial: Evaluation of Ovarian reserve following surgical treatment of endometriomas by excision or ablation.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000714684	A3: Abweichende Vergleichstherapie
650	ACTRN12605000558628	Department of EndoGynaecology Royal Hospital for Women. 2005. A randomised, double-blind trial evaluating preoperative medical treatment of endometriosis prior to radical laparoscopic excision of disease to observe the effect on their post-operative outcome with regard to symptomatology, change in quality of life and the ease of completing the procedure and time taken for the procedure.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000558628	A3: Abweichende Vergleichstherapie
651	NCT00229996	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2005. Oral Contraceptives Versus Depot-Leuprolide Taken After Surgery for Endometriosis-Associated Pelvic Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229996	A3: Abweichende Vergleichstherapie
652	NCT00225199	Bayer. 2005. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of SH T00660AA for the Treatment of Endometriosis Over 12 Weeks. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00225199	A7: Kürzere Studiendauer
653	NCT00225186	Bayer. 2005. A Multi-center, Open, One-arm Study to Investigate the Safety and Efficacy of Daily Oral Administration of T00660AA for the Treatment of Endometriosis Over 52 Weeks (Follow-up to Study 307041). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00225186	A5: Abweichender Studientyp
654	NCT00155870	National Taiwan University Hospital. 2005. Health-Related Quality of Life Among Women Receiving Hysterectomy in National Taiwan University Hospital. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00155870	A5: Abweichender Studientyp
655	ACTRN12605000217606	Michael Costello. 2005. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy of multimodal intraoperative analgesia on post-operative pain levels and analgesia requirements on laparoscopic excision of endometriosis.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000217606	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
656	EUCTR2004-001720-21-GB	Takeda Europe R&D Centre Ltd. 2005. A Phase III, multi-center, randomized, double-blind comparator study to evaluate the efficacy and safety of 50 mg and 100 mg of TAK-013 tablets administered twice daily versus 3.75mg of Leuprolide administered monthly for 24 weeks in subjects with symptomatic endometriosis.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001720-21-GB	A3: Abweichende Vergleichstherapie
657	ISRCTN24242218	Record Provided by the NHSTCT Register - 2004 Update - Department of Health (UK). 2004. Effectiveness of ovarian suspension in preventing post-operative ovarian adhesions in women with pelvic endometriosis: a randomised controlled trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24242218	A3: Abweichende Vergleichstherapie
658	NCT00034047	National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). 2002. Endometriosis : Traditional Medicine vs Hormone Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00034047	A3: Abweichende Vergleichstherapie
659	PER-025-01	PHARMACIA and UPJOHN INTERAMERICAN CORPORATION. 2001. Subcutaneous injections of depot medroxyprogesterone acetate versus Leuprolide acetate for the reduction of pain associated with endometriosis in European and Asian women. A Phase III, randomized, parallel group, multinational, multicenter study including evaluations of bone mineral density and substudies of coagulation and lipid profiles.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-01	A3: Abweichende Vergleichstherapie

Suche nach RCT mit der vom G-BA bestimmten zVT für indirekte Vergleiche über den Brückenkompator Linzagolix 75 mg

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03070951	ObsEva SA. 2017. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids (PRIMROSE 2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070951	A1: Abweichende Patientenpopulation
2	NCT03070899	ObsEva SA. 2017. Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids (PRIMROSE 1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070899	A1: Abweichende Patientenpopulation
3	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis (2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01533532	A2: Abweichende Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
4	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 During Controlled Ovarian Hyperstimulation in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738382	A2: Abweichende Intervention
5	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2013. A Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01395940	A2: Abweichende Intervention
6	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014. A Phase II Randomized Open Label Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01629420	A2: Abweichende Intervention
7	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894135	A2: Abweichende Intervention
8	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778919	A3: Abweichende Intervention (keine patientenindividuelle Zuteilung der Studienmedikation)
9	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. Efficacy and Safety of BG2109 in Subjects With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620355	A1: Abweichende Patientenpopulation
10	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis (EDELWEISS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02778399	A2: Abweichende Intervention
11	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440383	A1: Abweichende Patientenpopulation
12	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Clinical Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia and Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445167	A1: Abweichende Patientenpopulation
13	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics Study of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962049	A1: Abweichende Patientenpopulation
14	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Safety and Pharmacokinetics of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03961932	A1: Abweichende Patientenpopulation
15	NCT03992846	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain.	A2: Abweichende Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992846	
16	NCT04335591	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 6). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335591	A2: Abweichende Intervention
17	NCT04372121	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 5). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04372121	A2: Abweichende Intervention
18	NCT03986944	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. A Phase 3 Study to Confirm the Efficacy and Safety of Linzagolix to Treat Endometriosis-associated Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986944	A2: Abweichende Intervention
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
19	2016-004059-53	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004059-53	A1: Abweichende Patientenpopulation
20	2019-002410-39	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002410-39	A2: Abweichende Intervention
21	2019-000283-26	ObsEva S.A. 2019. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000283-26	A2: Abweichende Intervention
22	2021-000452-19	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000452-19	A1: Abweichende Patientenpopulation
23	2016-001736-35	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		with endometriosis associated pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001736-35	
24	2017-004043-21	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004043-21	A2: Abweichende Intervention
25	2017-004042-14	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004042-14	A2: Abweichende Intervention
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)			
26	NCT05894135	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG2109 in Chinese Subjects With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894135	A2: Abweichende Intervention
27	NCT05738382	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2023. A Randomized, Double-blind, Open for Active Comparator, Parallel, Multi-center Phase II Study to Explore the Efficacy, Safety and Tolerability of BG2109 Compared With Cetrorelix During COH in Female Subjects Undergoing ART Procedures. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05738382	A2: Abweichende Intervention
28	NCT05620355	Bio Genuine (Shanghai) Biotech Co. Ltd. 2022. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of BG2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05620355	A1: Abweichende Patientenpopulation
29	NCT05440383	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids Patient With Menorrhagia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05440383	A1: Abweichende Patientenpopulation
30	NCT05445167	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022. A Phase III Confirmatory Study of KLH-2109 in Uterine Fibroids	A1: Abweichende

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		Patient With Menorrhagia and Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05445167	Patientenpopulation
31	EUCTR2021-000452-19-PL	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000452-19-PL	A1: Abweichende Patientenpopulation
32	EUCTR2021-000452-19-HU	ObsEva S.A. 2021. A long-term follow-up study to assess bone mineral density in subjects with uterine fibroids completing the Phase 3 studies of linzagolix, PRIMROSE 1 or PRIMROSE 2 - PRIMROSE 3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000452-19-HU	A1: Abweichende Patientenpopulation
33	NCT04372121	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04372121	A2: Abweichende Intervention
34	NCT04335591	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2020. A Double-blind Randomized Extension Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Linzagolix in Subjects With Endometriosis-associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335591	A2: Abweichende Intervention
35	EUCTR2019-002410-39-AT	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-AT	A2: Abweichende Intervention
36	EUCTR2019-002410-39-PL	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-PL	A2: Abweichende Intervention
37	EUCTR2019-002410-39-BG	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-BG	A2: Abweichende Intervention
38	EUCTR2019-002410-39-HU	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-HU	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
39	EUCTR2019-002410-39-CZ	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-CZ	A2: Abweichende Intervention
40	EUCTR2019-002410-39-FR	ObsEva S.A. 2020. A double-blind randomized extension study to assess the long-term efficacy and safety of linzagolix in subjects with endometriosis-associated pain. - Edelweiss 3 extension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002410-39-FR	A2: Abweichende Intervention
41	NCT03992846	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2019. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992846	A2: Abweichende Intervention
42	EUCTR2019-000283-26-FR	ObsEva S.A. 2019. 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. - Edelweiss 3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000283-26-FR	A2: Abweichende Intervention
43	NCT03986944	ObsEva SA. 2019. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986944	A2: Abweichende Intervention
44	NCT03962049	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962049	A1: Abweichende Patientenpopulation
45	NCT03961932	ObsEva SA. 2019. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Linzagolix in Female Subjects With Normal and Impaired Renal Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961932	A1: Abweichende Patientenpopulation
46	EUCTR2017-004042-14-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily for 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in uterine adenomyosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004042-14-FR	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
47	EUCTR2017-004043-21-FR	ObsEva SA. 2018. An exploratory, single centre, open label, pilot study investigating the efficacy and safety of OBE2109 200 mg daily For 12 weeks followed by 100 mg daily for 12 weeks in rectovaginal endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004043-21-FR	A2: Abweichende Intervention
48	EUCTR2016-004059-53-HU	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study investigating the efficacy and safety of daily oral administration of OBE2109 alone and in combination with add-back therapy for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. - Primrose 2. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004059-53-HU	A1: Abweichende Patientenpopulation
49	NCT03070899	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070899	A1: Abweichende Patientenpopulation
50	NCT03070951	ObsEva SA. 2017. A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Daily Oral Administration of OBE2109 Alone and in Combination With Add-back Therapy for the Management of Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids in Premenopausal Women. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070951	A1: Abweichende Patientenpopulation
51	EUCTR2016-001736-35-PL	ObsEva SA. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study to assess the efficacy and safety of OBE2109 in subjects with endometriosis associated pain. - EDELWEISS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001736-35-PL	A2: Abweichende Intervention
52	NCT02778919	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2016. Late Phase II Clinical Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778919	A2: Abweichende Intervention
53	NCT02778399	ObsEva SA. 2016. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2b Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of OBE2109 in Subjects With Endometriosis Associated Pain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778399	A2: Abweichende Intervention

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
		2778399	
54	NCT01629420	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(3). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01629420	A2: Abweichende Intervention
55	NCT01533532	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2012. A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(2). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533532	A2: Abweichende Intervention
56	NCT01395940	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2011. A Multicenter, Randomized, Open Label Phase II Study of KLH-2109 in Patients With Endometriosis(1). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395940	A2: Abweichende Intervention

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EDELWEISS 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Hauptziel der Studie EDELWEISS 3 war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der täglichen oralen Einnahme von Linzagolix in der Dosierung 75 mg allein oder 200 mg in Kombination mit ABT (1 mg E2/0,5 mg NETA) über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten im Vergleich zu Placebo zur Behandlung von mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen bei Frauen mit chirurgisch bestätigter Endometriose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 ohne Stratifizierung einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: <ul style="list-style-type: none"> • Linzagolix 75 mg (75 mg Linzagolix + Placebo 200 mg Linzagolix + Placebo ABT); • Linzagolix 200 mg + ABT (Placebo 75 mg Linzagolix + 200 mg Linzagolix + ABT); • Placebo (Placebo 75 mg Linzagolix + Placebo 200 mg Linzagolix + Placebo ABT).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (Version 1.0) war vom 25. Februar 2019. Es gab drei allgemeine Protokolländerungen, länder-spezifische Änderungen für Frankreich und Österreich sowie einen bulgarienspezifischen Nachtrag zum ursprünglichen Protokoll. <u>Protokolländerung 1 (Protokollversion 2.0) – 28. März 2019 (Protokolländerung vor dem Einschluss der ersten Studienteilnehmerin):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der PGIS-Skala: Der Wortlaut der Frage wurde klarer formuliert, um zu betonen, dass der Gesamtzustand der Endometriose (alle Endometriose-Symptome) von der Patientin bei der Beantwortung der Frage zu berücksichtigen ist. • Änderung der Antwortmöglichkeiten „sehr leicht“ und „leicht“ für den PGIS-Fragebogen zu einer Antwort „leicht“ in einer zusätzlichen Anker-basierten Analyse. • Ergänzung eines Satzes zur Analyse der Antwortschwellen, um klarzustellen, dass die numerischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwellenwerte für Dysmenorrhoe größer sein sollten als die für nicht-menstruelle Beckenschmerzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Rationale für die Verwendung einer Placebo-Kontrollgruppe, in Ergänzung mit einer unterstützenden Veröffentlichung. • Korrektur des Zeitplans für die post-Baseline Visiten während des Behandlungszeitraums (d. h. die ursprüngliche Berechnung war um einen Tag verschoben). • Klärung, dass das Linzagolix-Kit 30 Behandlungstage abdeckt. Ein Hinweis auf die Abdeckung von 2 zusätzlichen Tagen aus einem zuvor abgegebenen Kit wurde aus Gründen der Irrelevanz gestrichen. • Klarstellung, dass die im Rahmen von Endometriose-assoziierten Schmerzen verabreichten/verordneten Analgetika ausschließlich im eDiary zu erfassen sind. • Ersatz der englischen Version des EHP-30 Fragebogens und des EQ-5D-5L durch die US-amerikanische Version. • Klärung der Definitionen des täglichen PGIS (dPGIS) und des mPGIS als sekundäre Endpunkte und deren geplante Analysen. Der Zeitpunkt des dPGIS, der im eDiary zu vervollständigen ist, wurde präzisiert. • Klarstellung, dass die Studienmedikation vor der PK-Blutprobenentnahme an Tag 1, aber nach der Probenentnahme bei den folgenden Visiten eingenommen werden sollte, und dass der Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation nur von den Mitarbeitenden der Prüfstelle in das eCRF eingetragen werden sollte. • Präzisierung der Formulierung bezüglich des Inhalts der Verpackung der Studienmedikation. • Korrektur kleinerer Tippfehler; die Liste der Abkürzungen wurde ergänzt, sofern zutreffend. <p><u>Frankreich-spezifische Protokolländerung 1.1 (Protokollversion 2.1) – 15. Juli 2019:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 8 bezüglich der Verwendung von Cannabinoiden, um klarzustellen, dass dieses Ausschlusskriterium nur in den Ländern gilt, in denen der Gebrauch von Marihuana legalisiert wurde. <p><u>Protokolländerung 2 (Protokollversion 3.0) – 25. Juni 2019:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung der Messung des Nüchternblutzuckers an Tag 1 der Studie. • Einsetzung eines Datenüberwachungsausschusses, der die Durchführung und den Fortschritt der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>überwacht und Daten zur Sicherheit kontinuierlich bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Regeln für den Abbruch der Studienbehandlung in Übereinstimmung mit dem FDA-Leitfaden für arzneimittelinduzierte Leberschäden. • Aktualisierung der Informationen über den verantwortlichen medizinischen Leiter. • Korrektur kleinerer Typografien und Klarstellungen wurden vorgenommen. <p><u>Frankreich-spezifische Protokolländerung 2.1 (Protokollversion 3.1) – 02. September 2019:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Änderungen entsprechen denen der oben genannten Protokolländerung 2 (Protokollversion 3.0). <p><u>Protokolländerung 3 (Protokollversion 4.0) – 27. Juni 2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Verfahren für das Re-Screening. • Verlängerung der zulässigen Auswaschphase von bis zu 6 Wochen auf bis zu 3 Monate. • Korrektur des Einschlusskriteriums Nr. 10 in Bezug auf den Zeitraum, in dem eine nicht-hormonelle Empfängnisverhütung erforderlich war. • Aktualisierung und Ergänzung neuer Ausschlusskriterien zum Ausschluss von Patientinnen mit bekanntem/möglichem Hyperparathyreoidismus und Patientinnen mit Hyperkalzämie, bestätigt durch einen Wiederholungstest beim Screening. • Klarstellung, dass Endometritis und Endometriumhyperplasie als Ausschlusskriterien gelten. Klarstellung, dass Hyperplasie jeglicher Art ein Kriterium für den Abbruch der Behandlung ist. • Klarstellung, dass andere Laborparameter als die in Abschnitt 10.4.8 und Anhang N aufgeführten Laborparameter auf Verlangen des ärztlichen Überwachungspersonals zur Nachverfolgung bestehender Anomalien analysiert werden können. • Hinzufügung von Abbruchkriterien für den Serumkalziumspiegel. • Klarstellung für den Fall, dass die Tag-1-Visite zwischen Tag 8 und Tag 12 des dritten oder vierten Zyklus liegt für die Verwendung eines Urin-Schwangerschaftstests zu Hause. • Aktualisierung des Abschnitts über die Gesamtrisiken und den Nutzen, um die vom Sponsor vorgenommene Neubewertung angesichts der COVID-19-Pandemie zu inkludieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass eine Wiederholungsuntersuchung erforderlich ist, wenn ein Knochenmineraldichte-Verlust von 5 % oder mehr berichtet wurde. • Hinzufügung einer Tabelle mit lokalen Äquivalenten von Narkosemitteln. • Korrektur kleiner Typografien und administrative Korrekturen. <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Änderungen aufgrund der FDA-Beratung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der dPGIS-Frage sowie der Fragen „Ereignis abgesagt“ und „Schlafprobleme“. • Hinzufügen von monatlichen Fragen zum Schweregrad, verwendet als separate Anker speziell für Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Gesamtbeckenschmerz, Schwierigkeiten bei der Verrichtung täglicher Aktivitäten, Dyschezie und Dyspareunie, um eine bedeutsame Veränderung der Punktzahl innerhalb einer Patientin („<i>within-patient score change</i>“) in dem entsprechenden Instrument zu bestimmen. • Aufhebung der 1-Punkt-Responder-Schwelle für die primären und den sekundären Wirksamkeitsendpunkte. • Hinzufügen der Liste der Items, die den Schmerzwirkungsbereich des EHP-30 Fragebogens enthalten. • Überarbeitung der FAS-Definition. • Klärung der Definition von Respondern/Non-Respondern für die co-primären Endpunkte. • Geringfügige Aktualisierungen, um die Konsistenz des gesamten Protokolls in Bezug auf die Formulierung der co-primären und sekundären Ziele, Endpunkte und Analysen sicherzustellen. • Verschiebung des Absatzes über die <i>Treatment-policy Estimands</i> in Abschnitt 13.5.2 „Primäre Wirksamkeitsanalyse“ in Abschnitt 13.5.4 „Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen“. Bereitstellung zusätzlicher Informationen über zusätzliche Subgruppenanalysen. • Klarstellung, wie der „Baseline-Mittelwert“ für jede Visite zu berechnen ist, und Klärung wie mit fehlenden Daten umzugehen ist. Ein Baseline-Mittelwert sollte für jede Visite berechnet werden unter Verwendung der Baseline-Daten für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen, die an dieser Visite teilgenommen haben, sodass dieselben Patientinnen zum Mittelwert für die Visite und zum Mittelwert für die entsprechenden Baseline-Werte beitragen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung zur Berücksichtigung der Ergebnisse aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Linzagolix gilt als schwacher Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP) 2C8 und keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Linzagolix und OAT3-Substraten waren zu erwarten. Darüber hinaus haben Studien zu Leber- und Nierenfunktionsstörungen keine relevanten Auswirkungen auf die Gesamtplasmaexposition von Linzagolix gezeigt. • Ergänzung neuer/aktualisierter Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Aus Sicherheitsgründen Ausschluss von Patientinnen, mit einer Vorgeschichte oder aktiver Malignität. - Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 8 um jegliche Einnahme von Cannabinoiden, während der Auswasch-, Screening- und Behandlungsphase zu verbieten da die Einnahme die Wirksamkeitsbewertung beeinflussen kann. - Da es sich bei GnRH-Antagonisten um eine pharmakologische Klasse handelt, von der bekannt ist, dass sie sich auf Stimmung und Angst auswirken kann, Ausschluss von Patientinnen mit Suizidversuchen in der Vergangenheit und mit schweren psychiatrischen Störungen, die nicht gut kontrolliert sind • Ergänzung der folgenden Sicherheitsbewertungen: <ul style="list-style-type: none"> - Endometriumbiopsien von Hyperplasien jeglicher Art sollten zur Beurteilung drei unabhängigen Pathologen vorgelegt werden, die gegenüber der Behandlung und für die gegenseitige Beurteilung verblindet waren. - Bei allen Patientinnen, die einen QTcF-Wert von > 500 ms oder einen Anstieg von > 60 ms gegenüber dem höchsten Wert vor der ersten Studienmedikation aufwiesen, wurde die Studienbehandlung bis zur Rückkehr zu einem QTcF-Wert < 480 ms abgesetzt oder – wenn nach 3 Monaten der Beendigung der Behandlung nicht erreicht – die Patientin an einen Kardiologen überwiesen. - Da GnRH-Antagonisten eine pharmakologische Klasse sind, die bekanntermaßen die Stimmung beeinflussen und Angstzustände auslösen können, wurde der C-SSRS für alle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientinnen bei jeder Studienvisite hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung eines FSH-Tests bei der Monat 3 Follow-up Visite für alle Patientinnen, die zu dieser Visite noch keine erneute Menstruation hatten. • Klarstellung, dass die ClinRO- und ePRO-Messungen zum Zeitpunkt des Abbruchs der Behandlung durchgeführt werden. <p><u>Frankreich-spezifische Protokolländerung 3.1</u> (Protokollversion 4.1) – 10. August 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Änderungen entsprechen denen der oben genannten Protokolländerung 3 (Protokollversion 3.0) mit den folgenden Modifikationen: <ul style="list-style-type: none"> - Wenn auf die Protokollversion 4.0 Bezug genommen wird, wurde eine Klarstellung hinzugefügt, dass diese auch für die Frankreich-spezifische Protokollversion 4.1 gilt. - In Bezug auf das Ausschlusskriterium Nr. 8 zum Konsum von Cannabinoiden wurde die Aussage, dass das Ausschlusskriterium nur in Ländern gilt, in denen der Gebrauch von Marihuana legalisiert ist, gestrichen. <p><u>Österreich-spezifische Protokolländerung 3.2</u> (Protokollversion 4.2) – 12. August 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Änderungen entsprechen denen der oben genannten Protokolländerung 3 (Protokollversion 3.0) mit den folgenden Modifikationen: <ul style="list-style-type: none"> - Aufgrund einer länderspezifischen Anforderung in Österreich müssen Schwangerschaftstests während des gesamten Studienverlaufs bei jeder Visite durchgeführt werden. Daher wurden Urin-Schwangerschaftstests bei den Visiten durchgeführt, bei denen sie nicht vorgesehen waren, d. h. bei den Follow-up-Visiten in Monat 4 und Monat 5. <p>Darüber hinaus wurde am 08. März 2021 ein Addendum 1 zum Protokoll für Bulgarien ausgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anweisungen für die Prüfzentren zur Durchführung der klinischen Studie EDELWEISS 3 während der COVID-19-Pandemie, einschließlich der Risikobewertung und der zulässigen Abweichungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Patientinnen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patientinnen	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patientin musste alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung vor jeglicher studienbezogenen Maßnahme. 2. Weibliche Patientin in einem Alter zwischen 18 und 49 Jahren. 3. Die letzte chirurgische und – falls vorhanden – histologische Diagnose einer Beckenendometriose (Laparoskopie, Laparotomie, Scheidengewölbe oder andere Biopsie) musste innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening erfolgt sein. 4. Zustimmung zu den Auswaschphasen für unzulässigen Begleitbehandlungen (falls zutreffend). 5. Zustimmung, während des Screening- und Behandlungszeitraums von der üblichen analgetischen Notfallmedikation auf die während der Screening-, Behandlungs- und Follow-up-Phase zugelassenen Medikamente umzustellen. 6. Auftreten von mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. Zu Screening-Visite ein Wert von mindestens zwei für Dysmenorrhoe und mindestens zwei für nicht-menstruelle Beckenschmerzen für den vorangegangenen Monat bewertet mit der modifizierten Biberoglu & Behrman (mB&B) Skala. b. Über zwei vollständige Menstruationszyklen (d. h. vom ersten Tag der ersten Monatsblutung über zwei spontane Menstruationszyklen bis zum Tag vor der nächsten Monatsblutung, d. h. der dritten Monatsblutung), die unmittelbar vor der Baseline-Visite enden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtbeckenschmerz von mindestens 4 auf der NRS von 0-10 über die 5 Tage mit der höchsten Punktzahl für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen; ▪ Mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der 0-3 VRS für Beckenschmerzen über die Tage mit uterinen Blutungen für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen; ▪ Mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schmerzen auf der 0-3 VRS für Beckenschmerzen über die Tage ohne Uterusblutung für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Ordnungsgemäßes Ausfüllen des eDiary, d. h. die Patientin musste mindestens 75 % der Tage während des Screening-Zeitraums ausgefüllt haben. 8. Regelmäßige Menstruationszyklen und die Gesamtlänge der beiden Screening-Menstruationszyklen sollte zwischen 42 und 76 Tagen liegen. 9. BMI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ bei der Screening-Visite 10. Falls die Patientin im gebärfähigen Alter ist, verpflichtet sie sich dazu, eine der folgenden Verhütungsmethoden während der Screening-Phase, während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie und bis 3 Monate nach Ende der Behandlung anzuwenden: <ol style="list-style-type: none"> a. Sexuelle Abstinenz, falls dies die übliche Lebensweise der Patientin ist und/oder die Patientin routinemäßig auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr verzichtet; b. Partner mit Vasektomie und bestätigter Azoospermie; c. Doppelte nicht-hormonelle Barriereverhütung wie Kondom oder Diaphragma, jeweils in Kombination mit Spermizid. 11. Falls die Patientin nicht gebärfähig ist, muss mindestens zwei Monate vor der Screening-Untersuchung eine Sterilisation mittels Tubenligatur erfolgt sein. 12. Bei einem Alter von ≥ 40 Jahren zum Zeitpunkt der Screening-Visite erfolgte innerhalb eines Jahres vor Randomisierung eine unauffällige Mammografie. 13. Vermögen der Patientin, mit dem Prüfarzt und dem Studienpersonal gut zu kommunizieren und die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen. <p>Ausschlusskriterien: Die Patientin durfte alle folgenden Kriterien nicht erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangerschaft oder Stillzeit, oder Planung einer Schwangerschaft während der Dauer der Studie. 2. Zum Zeitpunkt des Eintritts in den Screeningzeitraum weniger als 6 Monate nach der Entbindung oder 3 Monate nach einer Abtreibung/Fehlgeburt. 3. Vorliegen einer chirurgischen Vorgeschichte bzgl.: <ol style="list-style-type: none"> a. Hysterektomie; b. Bilaterale Oophorektomie;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> c. Vagotomie, Darmresektion oder jeglichem chirurgischen Eingriff (einschließlich Magenoperation), der die gastrointestinale Motilität, den pH-Wert oder die Absorption beeinträchtigen könnte; d. Jeglicher größere chirurgische Eingriff im Bauchraum (einschließlich Laparotomie bei Endometriose) innerhalb von sechs Monaten oder jeglicher interventioneller chirurgischer Eingriff aufgrund von Endometriose innerhalb von zwei Monaten vor dem Screening oder ein für die Patientin geplanter chirurgischer Eingriff im Bauchraum während der Studiendauer. <p>4. Erfolgte Durchführung einer Tubensterilisation mit ESSURE™.</p> <p>5. Erfolgte Durchführung einer Endometriumablation, die zu einer Amenorrhoe führte.</p> <p>6. Vorliegen mindestens eines Ovarialendometrioseherdes mit einem Durchmesser von 7 cm oder mehr.</p> <p>7. Wahrscheinliche Erfordernis einer Behandlung während der Studie ODER stattgefundenen Behandlung mit einem der unten aufgeführten Medikamente innerhalb eines bestimmten Zeitraums vor dem Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. GnRH-Antagonisten: 3 Monate; b. GnRH-Agonisten-Injektionen/3-Monats-Depot-Injektionen: 3/6 Monate; c. Danazol: 3 Monate; d. Orale Verhütungsmittel und andere Sexualhormone: 1 Monat; e. Depot-Verhütungsmittel: 10 Monate; f. Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren und Aromatasehemmer: 3 Monate; g. Langwirksame Narkotika (d. h., die weniger als einmal täglich eingenommen werden müssen): 1 Tag; h. Systemische Glukokortikoid-Behandlungen für akute Erkrankungen (kein Depot): 1 Monat; i. Medizinisches (verschriebenes) Marihuana: 1 Woche; j. IUP: 1 Tag; k. In-situ-IUP mit Gestagen: 1 Monat. <p>8. Wahrscheinlichkeit der Verwendung von Cannabinoiden während der Auswaschphase, des Screenings oder der Behandlungsphase der Studie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Notwendigkeit einer mehr als 2 Wochen lang ununterbrochenen Einnahme eines narkotischen Analgetikums zur Behandlung von Endometriose-assoziierten Schmerzen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.</p> <p>10. Erhalt von starken CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren, die (potenziell) mit ABT interagieren könnten innerhalb von einem Monat vor der Randomisierung.</p> <p>11. Vorliegen einer Kontraindikation für ABT, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Aktive tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder Vorgeschichte dieser Erkrankungen; b. Aktive oder kürzlich aufgetretene (z. B. im letzten Jahr) arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt); c. Bekannter, vermuteter oder in der Vorgeschichte aufgetretener Brustkrebs; d. Bekannte oder vermutete östrogenabhängige Neoplasie; e. Bekannter Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel oder andere bekannte Thrombophilie-Erkrankungen, einschließlich Faktor V Leiden; f. Migräne mit Aura; g. Vorgeschichte von Porphyrie; h. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Inhaltsstoffe. <p>12. Vorgeschichte oder aktuelle systemische Glukokortikoid-Therapie zur Behandlung chronischer Krankheiten (z. B. SLE, rheumatoide Arthritis). Inhalierbare Glukokortikoide, z. B. gegen Asthma, werden nicht als systemische Glukokortikoide betrachtet.</p> <p>13. Kein Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten gegen Endometriose.</p> <p>14. ALT, AST, GGT oder Gesamtbilirubin mit ≥ 2 ULN zum Zeitpunkt des Screenings und Hinweis auf eine mögliche Leberschädigung beim Screening oder an Tag 1 (Patientinnen mit Anomalien an Tag 1 werden bei Erhalt der Ergebnisse aus der Studie genommen).</p> <p>15. Beim Screening oder an Tag 1 (vor der Einnahme der Studienmedikation) Vorliegen eines klinisch signifikant abnormalen EKGs oder eines EKGs mit QTcF > 450 ms.</p> <p>16. Vorliegen einer bekannten positiven Serologie für HIV oder virale Hepatitis.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Vorliegen einer anormalen Gebärmutterblutung ohne diagnostizierte Ursache.</p> <p>18. Vorliegen klinisch bedeutsamer Befunde aus einem PAP, der innerhalb der letzten 12 Monate oder beim Screening durchgeführt wurde und einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen würde (z. B. Schlingenexzision oder Konisation des Gebärmutterhalses).</p> <p>19. Vorhandensein chronischer Beckenschmerzen, die nach Ansicht des Prüfarztes nicht durch Endometriose verursacht wurden und chronische Analgetika oder andere chronische Therapien erforderten, die die Beurteilung von Endometriose-assoziierten Schmerzen beeinträchtigt hätten (z. B. interstitielle Zystitis, mutmaßliche Adenomyose, Myome, nicht mit Endometriose verbundene Beckenverwachsungen, posttubale Ligatur oder Reizdarmsyndrom).</p> <p>20. Vorliegen anderer klinisch bedeutsamer gynäkologischer Erkrankungen, die während des TVUS oder der Endometriumbiopsie festgestellt wurden und die die Wirksamkeit und Sicherheitsziele der Studie beeinträchtigt könnten (z. B. Endometritis, Endometriumhyperplasie). Uterusmyome (sofern Uterusgröße ≤ 12 Wochen, d. h. äquivalente Schwangerschaftswochen) und Adenomyose sind jedoch zulässig, sofern sie die Beurteilung der Endometriose-assoziierten Schmerzen nicht beeinträchtigen (siehe vorheriges Kriterium).</p> <p>21. Vorliegen bekannter Erkrankungen, einschließlich Befunden in der Krankheitsgeschichte oder in den Screeninguntersuchungen, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko oder eine Kontraindikation für die Teilnahme der Patientin an der Studie darstellen oder die die Ziele, die Durchführung oder die Auswertung der Studie beeinträchtigen könnten.</p> <p>22. Vorliegen oder Vorgeschichte von Osteoporose, Hyperparathyreoidismus oder einer anderen metabolischen Knochenerkrankung.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Screening-DXA-Ergebnisse der Knochendichtemessungen an der Lendenwirbelsäule (L1–L4), dem Oberschenkelhals oder der Gesamthüfte mit einem z-Score $\leq -1,5$; b. Jeder Zustand, der die Durchführung angemessener DXA-Messungen beeinträchtigt (z. B. Gewicht > 300 Pfund oder 136 kg), Vorgeschichte von Wirbelsäulenoperationen, Wirbelsäulenimplantate, schwere Skoliose); c. Interkurrente Knochenerkrankung; d. Vorgeschichte von Hüftfrakturen;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation															
		<p>e. Vorgeschichte von pathologischen Frakturen oder Kompressionsfrakturen;</p> <p>f. Vorgeschichte von beidseitigem Hüftgelenkersatz.</p> <p>23. Vorliegen einer psychischen Erkrankung, die das Verständnis von Art, Umfang und möglicher Konsequenzen der Studie verhindert, oder Anzeichen einer unkooperativen Haltung.</p> <p>24. Vorliegen aktueller Probleme mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch (einschließlich Schmerzmittelmissbrauch)</p> <p>25. Behandlung mit jeglichem experimentellen Medikament in den 12 Wochen vor dem Screening.</p> <p>26. Vorliegen eines Kalziumspiegels über dem ULN-Bereich beim Screening einen, bestätigt durch wiederholte Fastentests beim Screening.</p> <p>27. Vorgeschichte mit oder Vorliegen einer aktiven Malignität (mit oder ohne systemische Chemotherapie) (außer behandeltem Basalkarzinom der Haut, dies ist kein Ausschlusskriterium).</p> <p>28. Vorgeschichte von Selbstmordversuchen und/oder Vorgeschichte oder Vorliegen bekannter schwerer psychiatrischer Störungen, die nicht gut kontrolliert wurden.</p>															
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>Die Studie wurde an 71 Studienzentren in den USA und Europa (Österreich, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Ungarn, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine, Großbritannien) durchgeführt.</p>															
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Screening</u></p> <p>Nachdem die Eignung während der Screening-Phase auf der Grundlage von mindestens zwei vollständigen Menstruationszyklen bestätigt wurde, wurden die Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 einem der drei Behandlungsarme zugeteilt. Die Screening-Phase konnte bis zu 3 Monate andauern: Während der Screening-Phase war eine Behandlung mit der Studienmedikation nicht vorgesehen.</p> <p><u>Behandlung</u></p> <p>Entsprechend der Ihnen zugeteilten Behandlungsgruppe erhielten die Patientinnen einmal täglich die folgende Studienmedikation zur oralen Einnahme:</p> <table border="1" data-bbox="707 1742 1386 1980"> <thead> <tr> <th data-bbox="707 1742 874 1809">Behandlungs-arm</th> <th colspan="4" data-bbox="874 1742 1386 1776">Tägliche Dosierung Tag 1 bis Monat 6</th> </tr> <tr> <td data-bbox="707 1809 874 1877"></td> <th data-bbox="874 1809 1010 1877">Linzagolix</th> <th data-bbox="1010 1809 1134 1877">Placebo Linzagolix</th> <th data-bbox="1134 1809 1283 1877">ABT</th> <th data-bbox="1283 1809 1386 1877">Placebo ABT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="707 1877 874 1980">75 mg</td> <td data-bbox="874 1877 1010 1980">1x 75 mg Linzagolix Tablette</td> <td data-bbox="1010 1877 1134 1980">1x 200 mg Placebo Tablette</td> <td data-bbox="1134 1877 1283 1980">-</td> <td data-bbox="1283 1877 1386 1980">1x Placebo Kapsel</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungs-arm	Tägliche Dosierung Tag 1 bis Monat 6					Linzagolix	Placebo Linzagolix	ABT	Placebo ABT	75 mg	1x 75 mg Linzagolix Tablette	1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel
Behandlungs-arm	Tägliche Dosierung Tag 1 bis Monat 6																
	Linzagolix	Placebo Linzagolix	ABT	Placebo ABT													
75 mg	1x 75 mg Linzagolix Tablette	1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		200 mg + ABT	1x 200 mg Linzagolix Tablette	1x 75 mg Placebo Tablette	1x E2 1,0 mg/ NETA 0,5 mg Kapsel	-
		Placebo	-	1x 75 mg Placebo Tablette und 1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel
		<p>Die Behandlungsphase dauerte 6 Monate.</p> <p>Geeignete Patientinnen, die den 6-monatigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, konnten an einer separaten Verlängerungsstudie (EDELWEISS 6) für weitere 6 Monate mit aktiver Behandlung (ohne Placebo-Kontrolle) teilnehmen. In dieser Verlängerungsstudie wurden die Patientinnen, die zuvor ein Placebo erhielten, nach dem Zufallsprinzip auf eine der beiden aktiven Behandlungen umgestellt (75 mg allein oder 200 mg + ABT). Patientinnen, die eine aktive Behandlung erhalten hatten, wurden damit weiterbehandelt.</p>				
6	Zielkriterien					
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</i></p> <p>Die beiden co-primären zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunkte sind eine klinisch bedeutsame Verringerung von der Baseline zu den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 (der 4-Wochen-Zeitraum vor der Visite in Monat 3) oder für Patientinnen, die vor der Visite in Monat 3 die randomisierte Behandlung abgebrochen haben, zu den letzten 28 Tagen der randomisierten Behandlung in der durchschnittlich täglichen Bewertung von 1) Dysmenorrhoe und 2) nicht-menstruellen Beckenschmerzen gemessen auf einer VRS unter Verwendung des eDiarys bei gleichzeitiger stabiler oder geringeren Anwendung von Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen.</p> <p><i>Gewichtete sekundäre Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline zu Monat 6 in Dysmenorrhoe (VRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 6 der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (VRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 6 in Dyschezie (NRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 6 im Gesamtbeckenschmerz (NRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 6 in der Einschränkung durch Schmerzen alltägliche 				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aktivitäten durchführen zu können, gemessen anhand der Schmerzdimension des EHP-30 Fragebogens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline zu Monat 6 in Dyspareunie (VRS) • Keine Verwendung von Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums zu Monat 6 • Keine Verwendung von Opiaten für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums zu Monat 6 <p><i>Zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch bedeutsame Verringerung von Dysmenorrhoe und nicht-menstruellen Beckenschmerzen bei planmäßigen Visiten ausgenommen der Visite für Monat 3 • Veränderung des Mittelwerts der Beckenschmerzen für Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Gesamtbeckenschmerz während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels NRS und VRS • Veränderung der Anzahl der Tage mit mäßigen bis starken Beckenschmerzen in den vorangegangenen 4 Wochen von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels VRS • Veränderung des Mittelwerts für die schlimmsten Schmerzen im Beckenbereich definiert als Mittelwert der 5 höchsten täglichen Schmerzwerte, die während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums berichtet wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels NRS • Veränderung des Mittelwerts der täglichen Dyspareunie-Werte, die während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auf der Dyspareunie-VRS angegeben wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung des Mittelwerts der täglichen Dyschezie-Werte, die während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auf der Dyschezie-VRS angegeben wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Einnahme von Nicht-Opioiden, Opioiden und kombinierten Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auf der Grundlage der Tablettenzählung im eDiary, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Verbrauchs von Opioid-Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen, wie im eDiary während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums angegeben, basierend auf dem Morphin-Milligramm-Äquivalent (MME), von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage mit Analgetika-Konsum (einschließlich aller Klassen) für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen Opioid-Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums eingenommen wurden, wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage ohne Beckenschmerzen (bewertet anhand des VRS) während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Fähigkeit zur Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, wie im eDiary bewertet (NRS für tägliche Funktionen), von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen keine Schwierigkeiten bei der Verrichtung täglicher Aktivitäten aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auftraten, wie im eDiary bewertet (NRS für tägliche Funktionen), von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen Dyspareunie während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums ein Problem darstellte (einschließlich der Tage, an denen der Geschlechtsverkehr aufgrund der Erwartung von Schmerzen vermieden wurde), bewertet mit der Dyspareunie-VRS, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen der Geschlechtsverkehr aufgrund der Erwartung von Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums vermieden wurde, gemessen an der Dyspareunie-VRS, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage mit Uterusblutungen (einschließlich Schmierblutungen) während des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen im vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraum aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen die Schule oder Arbeit versäumt wurde, wie im eDiary angegeben, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen die Patientin aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen im vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraum ins Bett gehen oder sich hinlegen musste, wie im eDiary angegeben, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung in den Dimensionen Schmerz, Kontrolle und Ohnmacht, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung, Selbstbild und dem modularen Fragebogen zur sexuellen Beziehung des EHP-30 Fragebogens, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Ergebnisse des HRPQ von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Anzahl der studienfremden Endometriose-bedingten Arztbesuche, Anzahl der Krankenhaustage und Art der durchgeführten Eingriffe basierend auf dem HRUQ bei jeder planmäßigen Visite • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im PSIQ/SSIQ • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im PROMIS Fatigue – Short Form 6a • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im EQ-5D-5L Fragebogen • Ansprechen bei jeder planmäßigen Visite gemäß dem PGIC (und PPGIC) • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im mPGIS <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der mittels DXA gemessenen Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und des Oberschenkelhalses sowie der Gesamthüfte von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Auftreten und Schweregrad von TEAEs • Häufigkeit und Schweregrad von hypoöstrogenen TEAEs (Hitzewallungen) • Zeit bis zur ersten Menstruation nach der Behandlung • Veränderungen der klinischen Laborwerte (Hämatologie, Biochemie, Gerinnungsparameter, Hormone, Lipide und Urinanalyse) von Baseline zu jeder planmäßigen Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Veränderungen der Gebärmutter-schleimhaut zu Baseline, bewertet durch die Histologie von Endometrium-Biopsien • Veränderungen von Baseline zu jeder planmäßigen Visite in anderen Sicherheitsparametern, einschließlich Gewicht, Vitalparameter, EKG, gynäkologische Untersuchungen und Dicke der Gebärmutter-schleimhaut
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Siehe Protokoll-Änderungen</p> <p>Studienbeginn war der 13. Juni 2019. Protokolländerung 1 erfolgte am 28. März 2019 und somit vor Studienbeginn. Änderungen mit Einfluss auf die Zielkriterien nach Studienbeginn erfolgten in Protokolländerung 3 am 27. Juni 2020.</p> <p>Protokolländerung 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der dPGIS-Frage sowie der Fragen „Ereignis abgesagt“ und „Schlafprobleme“. • Hinzufügen von monatlichen Fragen zum Schweregrad, verwendet als separate Anker speziell für Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Gesamtbeckenschmerz, Schwierigkeiten bei der Verrichtung täglicher Aktivitäten, Dyschezie und Dyspareunie, um eine bedeutsame Veränderung der Punktzahl innerhalb einer Patientin („<i>within-patient score change</i>“) in dem entsprechenden Instrument zu bestimmen. • Aufhebung der 1-Punkt-Responder-Schwelle für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. • Hinzufügen der Liste der Items, die den Schmerzwirkungsbereich des EHP-30 Fragebogens enthalten. • Klärung der Definition von Respondern/Non-Respondern für die co-primären Endpunkte. • Geringfügige Aktualisierungen, um die Konsistenz des gesamten Protokolls in Bezug auf die Formulierung der co-primären und sekundären Ziele, Endpunkte und Analysen sicherzustellen. • Klarstellung, wie der „Baseline-Mittelwert“ für jede Visite zu berechnen ist, und Klärung wie mit fehlenden Daten umzugehen ist. Ein Baseline-Mittelwert sollte für jede Visite berechnet werden unter Verwendung der Baseline-Daten für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen, die an dieser Visite teilgenommen haben, sodass dieselben Patientinnen zum Mittelwert für die Visite und zum Mittelwert für die entsprechenden Baseline-Werte beitragen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Stichprobe für diese Studie beinhaltete 150 Studienteilnehmerinnen pro Behandlungsarm (450 Studienteilnehmerinnen insgesamt) um eine Power von über 95 % für die Widerlegung der Nullhypothese für beide co-primären Endpunkte sowie eine Power von 85 % für die Widerlegung der Nullhypothesen der gewichteten sekundären Endpunkte zu generieren. Es wurde ein zweiseitiger Typ-I-Fehler von 0,05 benutzt. Aufgrund von zwei Vergleichen von Linzagolix gegen Placebo wurden Bonferroni-korrigierte p-Werte berechnet (rohe p-Werte wurden mit 2 multipliziert, bevor sie mit 0,05 verglichen wurden).</p> <p>Die geplante Stichprobengröße berücksichtigt die hierarchische Prüfung der gewichteten sekundären sowie der co-primären Endpunkte. Die Annahmen für die Berechnung der Stichprobe basieren auf Analysen der klinisch bedeutsamen Schmerzreduktion bei gleichbleibendem oder verringertem Einsatz von Analgetika aus der Phase 2b EDELWEISS 1 Studie.</p> <p>Bei den Werten für die Stichprobenberechnung wurde davon ausgegangen, dass es sich um durchschnittliche Werte handelt bei welchen auch mögliche frühe Studienabbrüche berücksichtigt wurden. Aus diesem Grund musste keine zusätzliche Bereinigung hinsichtlich Studienabbrückerinnen vorgenommen werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.</p> <p>Die Patientinnen wurden darüber informiert, dass sie das Recht hatten, jederzeit aus der Studie auszusteigen, ohne dass dadurch ihre medizinische Versorgung beeinträchtigt werden würde, und dass sie nicht verpflichtet waren, ihre Gründe anzugeben. Der Prüfarzt konnte eine Patientin jederzeit aus der Studie ausschließen, wenn er der Ansicht war, dass dies in ihrem besten Interesse lag. Darüber hinaus konnte der Sponsor beschließen, die Studie aus Sicherheits-, ethischen, Compliance- oder anderen Gründen vorübergehend oder endgültig abubrechen. In diesem Fall konnte die Teilnahme der Patientin vorzeitig beendet werden, ohne dass sie um ihre Zustimmung gebeten wurde.</p> <p>Die Teilnahme einer Patientin konnte aus den folgenden Gründen abgebrochen werden:</p> <p><i>Unerwünschtes Ereignis:</i></p> <p>Dazu gehörten klinisch bedeutsame neue oder sich verschlechternde bestehende Zustände, die vom Prüfarzt beurteilt wurden und im eCRF-Formular für unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren waren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Wunsch der Patientin:</i></p> <p>Dazu gehörten der Widerruf der Einwilligung, der Umzug der Patientin, Terminkonflikte usw. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular zu vermerken.</p> <p><i>Protokollverstoß:</i></p> <p>Dazu gehörten schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll, die die Sicherheit der Studienteilnehmerin beeinträchtigen könnten. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular anzugeben.</p> <p><i>Lost to follow-up:</i></p> <p>Die Bemühungen zur Kontaktaufnahme mit der Patientin (zwei Telefonanrufe und ein Einschreiben mit Rückschein) waren im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars zu dokumentieren.</p> <p><i>Schwangerschaft:</i></p> <p>Patientinnen, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und während des Behandlungszeitraums schwanger wurden, mussten sofort die Behandlung abbrechen. Schwangerschaften, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und bis zum Monat 3 der Follow-Up-Behandlung eingetreten waren (oder bis zu 4 Wochen nach Abbruch der Behandlung im Falle eines vorzeitigen Abbruchs), waren hinsichtlich der Schwangerschaft und der Neugeborenen bei der Geburt weiter zu verfolgen. Jede Schwangerschaft war mit dem Schwangerschaftsüberwachungsformular zu melden.</p> <p><i>Sonstige:</i></p> <p>Dieser Grund sollte nur verwendet werden, wenn der Grund für den Abbruch nicht durch eine andere Kategorie besser beschrieben wurde. Einzelheiten sollten im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars angegeben werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet und die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten Länge eingeteilt.</p> <p>Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralen IWRS einer der drei Studienarme im Verhältnis 1:1:1 ohne Stratifizierung zugeteilt.</p> <p>Patientinnen, die an der Verlängerungsphase teilnahmen und zuvor der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt waren, wurden bei der Visite in Monat 6 neu randomisiert und erhielten entweder Linzagolix 75 mg oder Linzagolix 200 mg + ABT in einem Verhältnis von 1:1. Patientinnen, die an der Verlängerungsphase teilnahmen und einem Behandlungsarm mit Linzagolix zugeteilt waren, erhielten weiterhin die gleiche Dosierung, die sie am Ende von Monat 6 eingenommen hatten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und wurden einer Dummy-Randomisierung unterzogen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte über IWRS mittels permutierter Blöcke auf die drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 ohne Stratifizierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet und die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten Länge eingeteilt.</p> <p>Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralen IWRS einer der drei Studienarme im Verhältnis 1:1:1 ohne Stratifizierung zugeteilt.</p> <p>Patientinnen, die an der Verlängerungsphase teilnahmen und zuvor der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt waren, wurden bei der Visite in Monat 6 neu randomisiert und erhielten entweder Linzagolix 75 mg oder Linzagolix 200 mg + ABT in einem Verhältnis von 1:1. Patientinnen, die an der Verlängerungsphase teilnahmen und einem Behandlungsarm mit Linzagolix zugeteilt waren, erhielten weiterhin die gleiche Dosierung, die sie am Ende von Monat 6 eingenommen hatten und wurden einer Dummy-Randomisierung unterzogen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.</p> <p>Linzagolix bzw. Placebo wurden in monatlichen Behandlungskits geliefert, die auf die gleiche Weise verpackt, beschriftet und verabreicht wurden, um die verblindete Durchführung der Studie aufrechtzuerhalten. ABT bzw. Placebo wurden in dreimonatigen Kits geliefert, die auf die gleiche Weise verpackt, beschriftet und verabreicht wurden, um die verblindete Durchführung der Studie aufrechtzuerhalten. Jedes Behandlungskit wurde mit einer eindeutigen Kit-Nummer versehen. Die Nummern der Behandlungskits wurden über das IWRS bereitgestellt.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei aufbewahrt, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und den Umgang mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis die Studiendatenbank geschlossen war und die Verblindung aufgehoben werden konnte.</p> <p>Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um eine vollständige Verblindung des Prüfarztes, der Patientin und des Studienpersonals des Sponsors zu gewährleisten. Individuelle E2-, SHBG-, P4-, LH-, Knochenmarker-Werte und PK-Daten wurden ihnen nicht mitgeteilt.</p> <p>Die eDiary-Blutungsdaten nach der Randomisierung wurden dem Prüfarzt, dem Operationsteam und dem Studienpersonal des Sponsors nicht mitgeteilt.</p> <p>Der SAP wurde vor der Aufhebung der Verblindung und der Analyse der Daten bis Monat 6 aktualisiert, um die Ergebnisse der verblindeten Responder-schwellenanalyse einzubeziehen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Schwellenwerte wurden in einer Analyse der Dysmenorrhoe- und nicht-menstruellen Beckenschmerz-Daten aus der Phase-2b-Studie von EDELWEISS 1 geschätzt und wurden in dieser Studie auf der Grundlage der verblindeten Daten für Monat 3 neu geschätzt. Die Verblindung wurde erst nach Monat 6 aufgehoben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patientinnen in die Studie auf und wer teilte die Patientinnen den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte anhand einer computergenerierten Liste. Die Behandlungszuweisungen wurden über das IWRS gemäß der Randomisierungsliste vorgenommen. Den Patientinnen wurden über das IWRS eine Randomisierungsnummer und Behandlungskitnummern zugewiesen. Die den Patientinnen zugewiesene Randomisierungsnummer ermöglichte es jedem nicht verblindeten Studienpersonal, die Behandlungsgruppe zu identifizieren, in die die Patientin randomisiert wurde. Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei aufbewahrt, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und den Umgang mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis die Studiendatenbank geschlossen war und die Verblindung aufgehoben werden konnte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patientinnen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei gespeichert, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und den Umgang mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis die Studiendatenbank geschlossen und die Verblindung aufgehoben werden konnte. Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um eine vollständige Verblindung des Prüfarztes, der Patientin und des Studienpersonals des Sponsors zu gewährleisten. Mit Schließung der Studiendatenbank zu Monat 6 wurde eine verblindete Schätzung der bedeutsamen Veränderung der gewichteten sekundären Endpunkte auf Grundlage der Daten zu Monat 6 von einem verblindeten Team bei Cytel und einem verblindeten Team bei Clinical Outcome Solutions durchgeführt. Zusätzlich arbeitete ein auf Cytel beschränktes Team unverblindet an der CSR-Analyse nach Monat 6. Die verblindeten und unverblindeten Teams haben nicht miteinander in Kontakt gestanden. Außerdem wurden alle unverblindeten Ergebnisse dem Sponsor erst dann zur Verfügung gestellt als die Bestimmung der Schätzung der bedeutsamen Veränderung zu Monat 6 abgeschlossen waren und der SAP aktualisiert wurde. Die Verblindung durfte nur in Notfällen aufgehoben werden, wenn die Kenntnis des Prüfpräparats für die klinische Behandlung der Patientin unerlässlich war. Der Prüfarzt konnte die Verblindung einer Patientin mit Hilfe des IWRS unterbrechen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>welches eine sofortige Entblindung ermöglichte. Im Zweifelsfall sollte der Prüfarzt den Sponsor kontaktieren, bevor er die Verblindung aufhob, um zu klären, ob eine Notfallentblindung erforderlich war. Im Falle eines Code-Bruchs musste der Prüfarzt den Sponsor sofort informieren, ohne den Code dem Studienpersonal des Sponsors oder dem gesamten Studienteam preiszugeben. In der Studie gab es keine Fälle, in denen eine vorzeitige Entblindung durchgeführt werden musste. Bei einer Studienteilnehmerin wurde die Verblindung jedoch während des Follow-up-Zeitraums (nach ihrem Follow-up-Besuch in Monat 4) unbeabsichtigt aufgehoben. Der Prüfarzt und der Forschungsordinator des Studienzentrums wurden entblindet, während der Rest des Studienteams gegenüber der Randomisierung der Studienteilnehmerin verblindet blieb, und die Patientin durfte die Follow-up-Periode fortsetzen. Eine Protokollabweichung wurde gemeldet und an den Sponsor weitergeleitet. Der Prüfarzt wurde erneut in der ordnungsgemäßen Anwendung des IRT geschult.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Placebo-Präparate wurden sowohl für das Prüfpräparat (Linzagolix) als auch für die ABT (E2/NETA) verwendet. Die beiden Dosierungen von Linzagolix (75 mg runde Tablette und 200 mg längliche Tablette) oder das entsprechende Placebo wurden als Filmtabletten zur oralen Verabreichung bereitgestellt. ABT oder das entsprechende Placebo wurden als Kapseln zur oralen Verabreichung bereitgestellt.</p> <p>Die Placebo-Tabletten (passend zu Linzagolix) und -Kapseln (passend zu E2/NETA) sahen genauso aus wie die entsprechenden wirkstoffhaltigen Darreichungsformen und waren auf die gleiche Weise verpackt; aus der Verpackung und Beschriftung ging nicht hervor, ob eine Packung Wirkstoff oder Placebo enthielt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für kontinuierliche und für geordnete Daten wurden die Anzahl der nicht fehlenden Beobachtungen, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, das erste und dritte Quartil, das Minimum und das Maximum berechnet, gegebenenfalls auch für die Veränderung gegenüber Baseline. Der Mittelwert für die Baseline-Erhebung wurde für alle Patientinnen auf Grundlage des SAF berechnet.</p> <p>Für die Wirksamkeitseindpunkte und die Knochenmineraldichte wurde außerdem für jede Visite ein Baseline-Mittelwert berechnet, wobei die Baseline-Daten für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen verwendet wurden, die an dieser Visite teilgenommen hatten, sodass dieselben Patientinnen zum Mittelwert für die Visite und zum Mittelwert für die entsprechenden Baseline-Werte beitrugen. Die zusammenfassenden Statistiken basierten in erster Linie auf nicht fehlenden Werten. Für geordnete kategoriale Daten und nominale Daten wurden absolute Zählungen und relative</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Häufigkeiten (in Prozent) berechnet. Diese Studie wurde an etwa 100 Studienzentren durchgeführt, so dass es im Durchschnitt nur wenige Patientinnen pro Studienzentrum gab. Die Ergebnisse der Studienteilnehmerinnen aller Standorte wurden gepoolt, und bei den statistischen Analysen wurde keine Anpassung für die Standorte vorgenommen. Rohdaten und abgeleitete Daten wurden aufgelistet. Alle statistischen Hypothesentests und KI sind zweiseitig.</p> <p>Es wurden allgemein keine fehlende Datenpunkte aufgrund von Rücktritten, Studienabbruch oder loss to follow-up ersetzt.</p> <p>Post hoc Berechnungen für das Nutzendossier:</p> <p><i>Responderanalysen (binär): Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, PGIS</i></p> <p>Die Endpunkte wurden im Sinne einer Responderanalyse (Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung) ausgewertet. Die Analyse erfolgte durch ein verallgemeinertes Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen. Der entsprechenden Baseline-Werte wurde als Kovariate ins Modell aufgenommen. Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen.</p> <p><i>Responderanalysen (binär): PGIC</i></p> <p>Die Endpunkte wurden im Sinne einer Responderanalyse (Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung) ausgewertet. Die Analyse erfolgte durch ein verallgemeinertes Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen. Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen.</p> <p><i>Analysen mittlerer Veränderungen (metrisch): Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Gesamtbeckenschmerz, Dyschezie, EHP-30, PROMIS Fatigue – Short Form 6a, EQ-5D VAS, Bewerkstelligung der Aktivitäten des Alltags</i></p> <p>Die mittlere Veränderung in diesen Endpunkten gegenüber Baseline wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Mittelwertdifferenz gemäß Kleinste-Quadrate-Methode mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde die standardisierte mittlere Differenz in Form von Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p><i>Analysen mittlerer Veränderungen (metrisch): Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen</i></p> <p>Die Anzahl der Tage mit uterinen Blutungen wurde mit Hilfe eines negativ-binomial Modells analysiert. Als abhängige Variable wurde die Anzahl Tage mit uterinen Blutungen eingesetzt, der entsprechende Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus diesem Modell wurde neben den Behandlungsgruppen-individuellen Mittelwerten gemäß Kleinste-Quadrate-Methode mit 95 %-KI auch die Rate Ratio mit 95 %-KI und zugehörigem p-Wert abgeleitet.</p> <p><i>Analyse mittlerer Veränderungen (metrisch): Knochenmineraldichte</i></p> <p>Die mittlere Veränderung der Knochenmineraldichte gegenüber Baseline wurde mit Hilfe eines verallgemeinerten linearen Modells bewertet. Im Modell wurde die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline als abhängige Variable genutzt, der Baseline-Wert und die Behandlungsgruppe waren die unabhängigen Variablen. Aus dem Modell wurde die Mittelwertdifferenz gemäß Kleinste-Quadrate-Methode mit 95 %-KI und p-Wert berechnet. Basierend hierauf wurde die standardisierte mittlere Differenz in Form von Hedges' g mit 95 %-KI abgeleitet.</p> <p><i>Sicherheit</i></p> <p>Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte durch ein logistisches Regressionsmodell auf Basis der Binomialverteilung mit der binären Response-Variablen als abhängiger Variablen und der Behandlungsgruppe als unabhängiger Variablen.</p> <p>Zur Ermittlung des RR mit 95 %-KI wurde eine log-Linkfunktion genutzt. Die OR mit 95 %-KI wurde mit logit-Linkfunktion berechnet. Für die RD mit 95 %-KI wurde die Einheitsfunktion als Linkfunktion genutzt. Der Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde zur Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen herangezogen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Weitere Analysen für die co-primären Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der co-primären Endpunkte unter Berücksichtigung aller Patientinnen, die die Behandlung vor Monat 3 vorzeitig abgebrochen hatten, gelten als Non-Responder. Die co-primären Endpunkte waren zusammengesetzte Endpunkte, die den Anteil der Patientinnen mit klinisch bedeutsamer Schmerzreduktion, einem stabilen oder verringerten Einsatz von Notfallmedikamenten und dem Abschluss

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der dreimonatigen Behandlung erhoben. In dieser Analyse wurde eine kombinierte Strategie für das interkurrente Ereignis des Therapieabbruchs verwendet, im Gegensatz zur „while-on-treatment“-Strategie, wie sie für den primären Schätzwert verwendet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um den Effekt der Behandlungsstrategie zu schätzen, wurde für Patientinnen, die die Studie vorzeitig abbrechen, für die co-primären Endpunkte ein referenzbasierter multipler Imputationsansatz verwendet unter der Annahme, dass die Wirksamkeit, der mit Linzagolix behandelten Patientinnen allmählich zu der bei den Placebo-Patientinnen beobachteten übergeht. In dieser Analyse wurde demnach eine „treatment policy“-Strategie für das interkurrente Ereignis des Therapieabbruchs verwendet, im Gegensatz zu einer „while-on-treatment“-Strategie, wie sie für den primären Schätzwert verwendet wurde. • Es wurde eine Analyse zu Dysmenorrhoe und nicht-menstruellen Beckenschmerzen durchgeführt, bei der die Bewertung der stabilen oder verringerten Verwendung von Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen über alle Tage hinweg und nicht getrennt für blutende und blutungsfreie Tage bewertet wurde. Dieselbe Bewertung wurde dann in die Dysmenorrhoe- und nicht-menstruellen Beckenschmerz-Endpunkte integriert. <p>Darüber hinaus wurde als Sensitivitätsanalyse eine Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Analyse durchgeführt, um die Nullhypothese zu testen, dass es in Monat 3 in Bezug auf den Anteil der Patientinnen mit einem Ansprechen auf Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen keinen Behandlungseffekt für jede Linzagolix-Gruppe im Vergleich zu Placebo gab.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der in die Definition eines Responders jegliche analgetische Medikation einbezogen wurden, d. h. auch solche Medikamente, die für Nicht-Endometriose-assoziierte Schmerzen eingenommen wurden.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Daten der ukrainischen Standorte nach dem Kriegsbeginn am 24. Februar 2022 für den Anteil der Responder für Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen sowie die Knochenmineraldichte-Analyse für die Follow-Up-Periode ausgeschlossen wurden (<i>Follow-up Set</i> bzw. <i>Follow-up Safety Set</i>). Aufgrund des Krieges in der Ukraine besteht die Möglichkeit, dass die Daten der Patientinnen der ukrainischen Studienzentren unvollständig sind oder fehlen. Die Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um entsprechende</p>

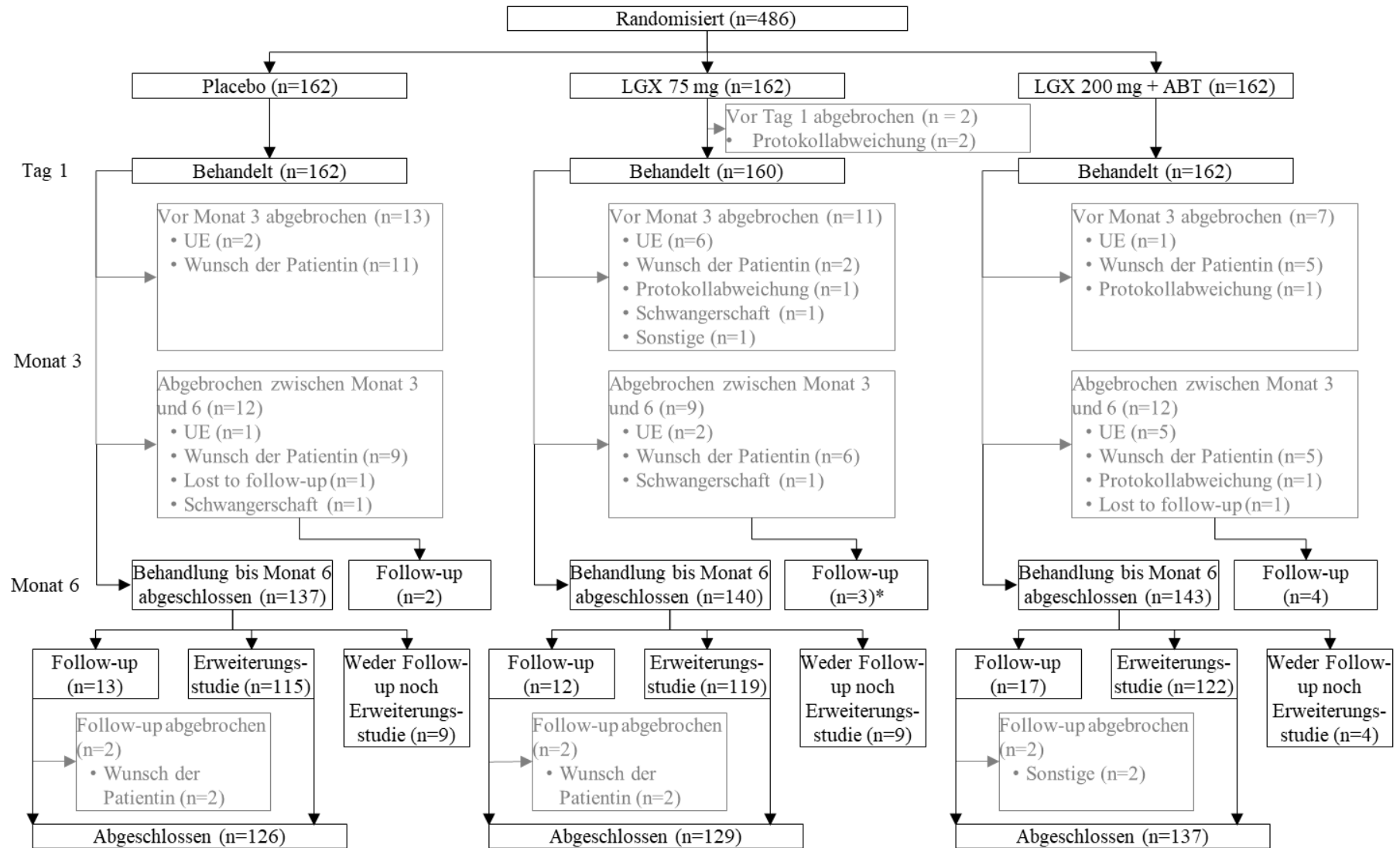
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswirkungen zu bewerten. Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse für die primäre Behandlungsdauer wurde nicht durchgeführt, da diese vor Kriegsausbruch abgeschlossen und somit nicht davon beeinträchtigt war,</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Subgruppenanalysen wurden für jeden co-primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Das primäre Analysemodell und die deskriptiven Statistiken wurden wiederholt für jeden co-primären Endpunkt für die Subgruppenmerkmale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ethnie (Schwarz oder Afro-amerikanisch, Andere) • Ethnizität (Hispanisch oder Latino, nicht Hispanisch oder Latino) • Altersgruppe 1 (< Medianwert bei Studienbeginn, ≥ Medianwert bei Studienbeginn) (basierend auf der FAS Population) • Altersgruppe 2 (< 25, ≥ 25 bis < 35, ≥ 35 bis < 45, ≥ 45) • Gewicht (< Medianwert bei Studienbeginn, ≥ Medianwert bei Studienbeginn) (basierend auf der FAS Population) • BMI-Gruppe 1 (< Medianwert bei Studienbeginn, ≥ Medianwert bei Studienbeginn) (basierend auf der FAS Population) • BMI-Gruppe 2 (< 20, ≥ 20 bis < 25, ≥ 25 bis < 30, and ≥ 30) • Analgetikaeinsatz bei Studienbeginn (Patientinnen, die bei Studienbeginn keine Notfallmedikamente für Endometriose-assoziierte Schmerzen einnahmen, Patientinnen die bei Studienbeginn nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs) und Narkotika einnahmen) • Dysmenorrhoe (VRS) bei Studienbeginn (< Medianwert bei Studienbeginn, ≥ Medianwert bei Studienbeginn) (basierend auf der FAS Population) • Nicht-menstruelle Beckenschmerzen (VRS) bei Studienbeginn (< Medianwert bei Studienbeginn, ≥ Medianwert bei Studienbeginn) (basierend auf der FAS Population) • Dyspareunie (VRS) bei Studienbeginn (< Medianwert bei Studienbeginn, ≥ Medianwert bei Studienbeginn) (basierend auf der FAS Population) • Zeit seit der Endometriose-Diagnose (Zeit in Jahren): < 2 Jahre, ≥ 2 bis < 5 Jahre, und ≥ 5 Jahre • Vorgeschichte einer Schwangerschaft bei Studienbeginn (Ja, Nein). <p>Zusätzlich wurden ausgewählte Subgruppenanalysen für die Knochenmineraldichte durchgeführt, die deskriptive Zusammenfassungen, kategorisierte prozentuale Veränderungen sowie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Covarianzanalysen für die Subgruppenmerkmale Ethnie, Altersgruppe 1 und 2, Gewicht und BMI-Gruppe 1 und 2 umfassten.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine Subgruppenanalyse für den sekundären Endpunkt Dyspareunie durchgeführt, in dem nur solche Patientinnen berücksichtigt wurden, die bei Studienbeginn einen mittleren Dyspareunie-Score > 1 aufwiesen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 486 randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 162 • Linzagolix 75 mg: n = 162 • Linzagolix 200 mg + ABT: n = 162 <p>b) n = 484 behandelt (FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 162 • Linzagolix 75 mg: n = 160 • Linzagolix 200 mg + ABT: n = 162 <p>c) n = 484 primäre Auswertungspopulation (FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 162 • Linzagolix 75 mg: n = 160 • Linzagolix 200 mg + ABT: n = 162
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Verlorene und ausgeschlossene Patientinnen mit Angabe von Gründen nach Randomisierung bis Tag 1, n = 2:</p> <p><i>Placebo</i>, n = 0</p> <p><i>Linzagolix 75 mg</i>, n = 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzung n = 2 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 0</p> <p>Verlorene und ausgeschlossene Patientinnen mit Angabe von Gründen von Tag 1 bis Monat 3, n = 31</p> <p><i>Placebo</i>, n = 13</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Wunsch der Patientin n = 11 <p><i>Linzagolix 75 mg</i>, n = 11</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 6 • Wunsch der Patientin n = 2 • Protokollverletzung n = 1 • Schwangerschaft n = 1 • Sonstige n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 7</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 5 • Protokollverletzung n = 1 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patientinnen mit Angabe von Gründen zwischen Monat 3 und Monat 6, n = 33</p> <p><i>Placebo</i>, n = 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Wunsch der Patientin n = 9 • Lost to follow-up n = 1 • Schwangerschaft n = 1 <p><i>Linzagolix 75 mg</i>, n = 9</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Wunsch der Patientin n = 6 • Schwangerschaft n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 5 • Wunsch der Patientin n = 5 • Protokollverletzung n = 1 • Lost to follow-up n = 1 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patientinnen mit Angabe von Gründen in der Nachbeobachtungsperiode, n = 7</p> <p><i>Placebo</i>, n = 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 2 <p><i>Linzagolix 75 mg</i>, n = 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 2 • Schwangerschaft n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sonstige n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patientinnen und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer insgesamt: 15 Monate bestehend aus 3 Monaten Screening Phase, 6 Monaten Behandlungsphase und 6 Monaten Follow-up Phase.</p> <p>Datum des Studienbeginns: 13. Juni 2019</p> <p>Datum der Beendigung der Studie: 01. April 2022</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Aus administrativen Gründen und für die Zwecke der Sicherheitsberichterstattung wurde das Ende der Studie definiert als das Datum der letzten Sperre der klinischen Datenbank, nachdem die letzte Patientin den Nachbeobachtungszeitraum abgeschlossen hatte.</p>
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ALT: Alanin-Aminotransferase ; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; bzgl.: bezüglich; bzw.: beziehungsweise; ClinRO: Berichtetes klinisches Ergebnis; cm: Zentimeter; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; C-SSRS: <i>Columbia-suicide severity rating scale</i>;</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>CYP: Cytochrom P450; d.h.: das heißt; dPGIS: <i>Daily Patient Global Impression of Severity</i>; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; E2: Estradiol; eCRF: <i>electronic Case Report Form</i>; eDiary: elektronisches Tagebuch; EHP-30: Endometriose Gesundheitsprofil-30; EKG: Elektrokardiogramm; ePRO: <i>Electronic patient reported outcome</i>; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level; etc.: et cetera; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; FDA: <i>Food and Drug Administration</i>; FSH: Follikel stimulierendes Hormon; ggf.: gegebenenfalls; GGT: GammaGlutamyl-Transpeptidase; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HRPQ: <i>Health related productivity questionnaire</i>; HRUQ: <i>Health resource utilization questionnaire</i>; IUP: Intrauterinpeessar; IWRS: <i>Interactive Web Response System</i>; kg: Kilogramm; kg/m²: Kilogramm pro Quadratmeter; KI: Konfidenzintervall; LH: Luteinisierendes Hormon; mB&B: Modifizierte Biberoglu & Behrman (Fragebogen); mg: Milligramm; MME: Morphin-Milligramm-Äquivalent; mPGIS: <i>Monthly Patient Global Impression of Severity</i>; ms: Millisekunde; n: Anzahl; N: Anzahl an Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; Nr.: Nummer; NRS: Numerische Bewertungsskala; NSAID: Nichtsteroidales Antirheumatikum; OAT: Organo-Anion-Transporter; OR: Odds Ratio; P4: Progesteron; PAP: Papanicolaou-Abstrich; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; pH: <i>potential of hydrogen</i>; PK: Pharmakokinetik; PPGIC: <i>Post-treatment Patient Global Impression of Change</i>; PROMIS: <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (Fatigue short form)</i>; P/SSIQ: <i>Physician / Subject surgery intention question</i>; QTcF: QT-Zeit korrigiert mit Fridericia-Formel; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: <i>Statistical Analysis Plan</i>; SHBG: <i>Sex hormone-binding globulin</i>; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; TEAE: <i>Treatment-emergent Adverse Event</i>; TVUS: Transvaginaler Ultraschall; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VRS: verbale Bewertungsskala; z. B.: zum Beispiel.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*Eine Patientin hat die Follow-up Phase aufgrund einer Schwangerschaft abgebrochen.

Abbildung 4-9: Flow-Chart der Studie EDELWEISS 3

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EDELWEISS 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Hauptziel der Studie EDELWEISS 6 war der Nachweis der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit der täglichen oralen Einnahme von Linzagolix für bis zu 6 weiteren Monaten (für bis zu 12 Behandlungsmonaten insgesamt) bei Frauen mit chirurgisch bestätigter Endometriose, die bereits eine 6-monatige Behandlung mit Linzagolix in einer Dosierung von 75 mg allein oder 200 mg in Kombination mit ABT (1 mg E2/0,5 mg NETA) zur Behandlung von mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen abgeschlossen haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte doppelblinde Studie.</p> <p>Patientinnen die den 6-monatigen Behandlungszeitraum in der Studie EDELWEISS 3 (Hauptstudie) abgeschlossen hatten, wurden zur Teilnahme an der Studie EDELWEISS 6 (vorliegende Erweiterungsstudie) eingeladen. Die Visite in Monat 6 der Studie EDELWEISS 3 war für die Patientinnen ein Entscheidungspunkt, entweder die Behandlung zu beenden und an einer Nachbeobachtung (Follow-up) teilzunehmen (Teil der EDELWEISS 3 Studie), oder sich für eine 6-monatige Behandlungsverlängerung zu entscheiden. Die vorliegende Erweiterungsstudie begann mit der Visite in Monat 6 der EDELWEISS 3 Studie. Nur Patientinnen, die die gesamte 6-monatige Behandlung in der Studie EDELWEISS 3 abgeschlossen hatten und die Einschlusskriterien erfüllten, kamen für die Teilnahme an der Erweiterungsstudie in Frage.</p> <p>Patientinnen, die während der Hauptstudie Placebo erhielten, wurden ohne Stratifizierung im Verhältnis 1:1 einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linzagolix 75 mg (75 mg Linzagolix + Placebo 200 mg Linzagolix + Placebo ABT); • Linzagolix 200 mg + ABT (Placebo 75 mg Linzagolix + 200 mg Linzagolix + ABT) <p>Patientinnen, die während der Hauptstudie eine aktive Behandlung erhielten, setzten diese Behandlung fort.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (Version 1.0) war vom 11 Oktober 2019. Es gab eine allgemeine Protokolländerung zum ursprünglichen Protokoll.</p> <p><u>Protokolländerung 1 (Protokollversion 2.0) – 25. August 2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung eines Abbruchkriteriums für den Serumkalziumspiegel.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass Hyperplasie jeglicher Art ein Kriterium für den Abbruch der Behandlung ist. • Klarstellung, dass andere Laborparameter als die in Abschnitt 10.4.8 und Anhang M aufgeführten Laborparameter auf Verlangen des ärztlichen Überwachungspersonals zur Nachverfolgung bestehender Anomalien analysiert werden können. • Aktualisierung des Abschnitts über die Gesamtrisiken und den Nutzen, um die vom Sponsor vorgenommene Neubewertung angesichts der COVID-19-Pandemie zu inkludieren. • Klarstellung, dass ein wiederholter Scan erforderlich ist, wenn ein Knochenmineraldichte-Verlust von 5 % oder mehr gemeldet wurde. • Löschung der zweiten Erweiterungsstudie. • Klarstellung der PK- und PD-Analyse Sets. • Änderung der Telefonnummern des medizinischen Verantwortlichen und der Kontaktdaten des CROs. • Typografische Korrekturen und kleinere Klarstellungen im Text des geänderten Protokolls <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Änderungen aufgrund der FDA-Beratung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der täglichen dPGIS-Frage sowie der Fragen „Ereignis abgesagt“ und „Schlafprobleme“ • Geringfügige Aktualisierungen, um die Konsistenz des gesamten Protokolls in Bezug auf die Formulierung der co-primären und sekundären Ziele und Endpunkte zu gewährleisten. • Aktualisierung zur Berücksichtigung der Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungen, Leberfunktionsstörungen (unabhängig von den Empfehlungen der FDA) und Studien zu Nierenfunktionsstörungen. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 3 zum Verbot jeglicher Verwendung von Cannabinoiden während der Studie • Ergänzung der folgenden Sicherheitsbewertungen: <ul style="list-style-type: none"> - Endometriumbiopsien von Hyperplasien jeglicher Art sollten zur Beurteilung drei unabhängigen Pathologen vorgelegt werden, die gegenüber der Behandlung und für die gegenseitige Beurteilung verblindet waren. - Bei allen Patientinnen, die einen QTcF-Wert von > 500 ms oder einen Anstieg von > 60 ms gegenüber dem höchsten Wert vor der ersten Studienmedikation aufwiesen, wurde die Studienbehandlung bis zur Rückkehr zu einem QTcF-Wert < 480 ms abgesetzt oder die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientin – wenn nach 3 Monaten der Beendigung der Behandlung nicht erreicht – an einen Kardiologen überwiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Da GnRH-Antagonisten eine pharmakologische Klasse sind, die bekanntermaßen die Stimmung beeinflussen und Angstzustände auslösen können, wurde der C-SSRS für alle Patientinnen bei jeder Studienvisite hinzugefügt. - Hinzufügung eines FSH-Tests bei der Monat 3 Follow-up Visite für alle Patientinnen, die zu dieser Visite noch keine erneute Menstruation hatten. <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die ClinRO- und ePRO-Messungen zum Zeitpunkt des Abbruchs der Behandlung erfolgen sollten. • Klarstellung, dass das Unternehmen die Eröffnung neuer Studienstandorte außerhalb der USA und Kanada aufgrund der negativen Auswirkungen der COVID-19-Situation auf die Rekrutierungsrate in Erwägung ziehen konnte.
4	Patientinnen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patientinnen	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patientin musste alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung speziell für diese Studie vor Beginn der Behandlung. 2. Abschluss der 6-monatigen Behandlung in der Hauptstudie 3. Bereitschaft und Fähigkeit, die Anforderungen des Studienprotokolls weiterhin für die Dauer der Verlängerungsstudie einzuhalten. 4. Zustimmung, während der Behandlungs- und Follow-Up-Phase weiterhin nur die nach dem Protokoll zulässigen Analgetika zu verwenden. 5. Zustimmung, falls im gebärfähigen Alter, weiterhin eine der folgenden Methoden während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung anzuwenden: <ol style="list-style-type: none"> a. Sexuelle Abstinenz, falls dies die übliche Lebensweise der Patientin ist und/oder die Patientin routinemäßig auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr verzichtet, b. Partner mit Vasektomie und bestätigter Azoospermie, c. Doppelte nicht-hormonelle Barriereverhütung wie Kondom oder Diaphragma jeweils in Kombination mit einem Spermizid.

		<p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Die Patientin durfte alle folgenden Kriterien nicht erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangerschaft oder Planung einer Schwangerschaft während der Dauer der Studie (einschließlich des Follow-Up-Zeitraums). 2. Wahrscheinliche Erfordernis einer Behandlung mit einem der unten aufgeführten Medikamenten während der Studie: <ol style="list-style-type: none"> a. GnRH-Antagonisten b. GnRH-Agonisten-Injektionen/3-Monats-Depot-Injektionen c. Danazol d. Orale Kontrazeptiva und andere Sexualhormone e. Depot-Verhütungsmittel f. Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren und Aromatasehemmer g. Langwirksame Narkotika (d. h. weniger als einmal täglich zu verabreichen) h. Systemische Glukokortikoid-Behandlungen bei akuten Erkrankungen (kein Depot) i. IUP j. In-situ-IUP mit Gestagen 3. Wahrscheinlichkeit der Verwendung von Cannabinoiden während der Studie. 4. Vorliegen anderer klinisch bedeutsamer gynäkologischer Erkrankungen, die während der Hauptstudie im TVUS, bei der Endometriumbiopsie oder bei der manuellen Brustuntersuchung festgestellt wurden, die die Wirksamkeits- und Sicherheitszielen der Studie beeinträchtigen könnten. 5. Erfüllung eines der Hauptkriterien für den Abbruch der Studie, darunter: <ol style="list-style-type: none"> a. Serumkalziumspiegel, der bei einem wiederholten Test bestätigt wurde, über 2,9 mmol/l. b. Abnahme der Knochenmineraldichte gegenüber dem Ausgangswert > 8 % oder ein z-Score $\leq -2,5$ entweder am Oberschenkelhals, der Gesamthüfte oder der Lendenwirbelsäule (L1-L4) bei der DXA-Untersuchung zu Monat 6 während der Hauptstudie c. QTcF > 500 ms oder Anstieg > 60 ms gegenüber dem höchsten Wert vor der ersten Gabe der Studienmedikation während der Hauptstudie d. Eine der folgenden Erhöhungen der Leberenzyme: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ALT oder AST > 8 x ULN
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																			
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALT oder AST > 5 x ULN für mehr als zwei Wochen ▪ ALT oder AST > 3 x ULN und (TBL > 2 x ULN oder INR > 1,5) ▪ ALT oder AST > 3 x ULN mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %) <p>6. Vorliegen eines Zustands, der nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko oder eine Kontraindikation für die Teilnahme der Patientin an dieser Erweiterungsstudie darstellte oder die Ziele, Durchführung oder Bewertung der Studie beeinträchtigen könnte.</p>																			
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie Die Studie wurde an 43 Studienzentren in den USA und Europa (Österreich, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine) durchgeführt.																			
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlung</u></p> <p>Die Patientinnen, die während der Hauptstudie ein Placebo erhielten, wurden entweder auf 75 mg Linzagolix allein (mit ABT-Placebo) oder 200 mg Linzagolix mit ABT in einem Verhältnis 1:1 randomisiert. Patientinnen, die eine aktive Behandlung erhalten hatten, führten diese fort.</p> <p>Entsprechend der Ihnen zugeteilten Behandlungsgruppe erhielten die Patientinnen einmal täglich die folgende Studienmedikation zur oralen Einnahme:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Behandlungs-arm</th> <th colspan="4">Tägliche Dosierung Monat 6 bis Monat 12</th> </tr> <tr> <th>Linzagolix</th> <th>Placebo Linzagolix</th> <th>ABT</th> <th>Placebo ABT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75 mg</td> <td>1x 75 mg Linzagolix Tablette</td> <td>1x 200 mg Placebo Tablette</td> <td>-</td> <td>1x Placebo Kapsel</td> </tr> <tr> <td>200 mg + ABT</td> <td>1x 200 mg Linzagolix Tablette</td> <td>1x 75 mg Placebo Tablette</td> <td>1x E2 1,0 mg/ NETA 0,5 mg Kapsel</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Behandlungsphase dauerte 6 Monate.</p>	Behandlungs-arm	Tägliche Dosierung Monat 6 bis Monat 12				Linzagolix	Placebo Linzagolix	ABT	Placebo ABT	75 mg	1x 75 mg Linzagolix Tablette	1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel	200 mg + ABT	1x 200 mg Linzagolix Tablette	1x 75 mg Placebo Tablette	1x E2 1,0 mg/ NETA 0,5 mg Kapsel	-
Behandlungs-arm	Tägliche Dosierung Monat 6 bis Monat 12																				
	Linzagolix	Placebo Linzagolix	ABT	Placebo ABT																	
75 mg	1x 75 mg Linzagolix Tablette	1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel																	
200 mg + ABT	1x 200 mg Linzagolix Tablette	1x 75 mg Placebo Tablette	1x E2 1,0 mg/ NETA 0,5 mg Kapsel	-																	
6	Zielkriterien																				
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</i></p> <p>Die beiden co-primären zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunkte sind eine klinisch bedeutsame Verringerung von der Baseline zu den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 12 (der 4-Wochen-Zeitraum vor der Visite in Monat 12) in der durchschnittlich täglichen Bewertung von 1) Dysmenorrhoe und 2) nicht-menstruellen Beckenschmerzen gemessen auf einer VRS</p>																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>unter Verwendung des eDiarys bei gleichzeitiger stabiler oder geringerer Anwendung von Analgetika aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen.</p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline zu Monat 12 in Dysmenorrhoe (VRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 12 der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (VRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 12 in Dyschezie (NRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 12 im Gesamtbeckenschmerz (NRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 12 in der Einschränkung durch Schmerzen alltägliche Aktivitäten durchführen zu können, gemessen anhand der Schmerzdimension des EHP-30 Fragebogens • Veränderung von Baseline zu Monat 12 in Dyspareunie (VRS) • Keine Verwendung von Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums zu jeder planmäßigen Visite • Keine Verwendung von Opiaten für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums zu jeder planmäßigen Visite • Responder-Rate zu jeder planmäßigen Visite außer der Visite in Monat 12 für Dysmenorrhoe und nicht-menstruelle Beckenschmerzen (VRS) • Veränderung des Mittelwerts der Beckenschmerzen für Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Gesamtbeckenschmerz während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels NRS und VRS • Veränderung der Anzahl der Tage mit mäßigen bis starken Beckenschmerzen in den vorangegangenen 4 Wochen von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels VRS • Veränderung des Mittelwerts für die schlimmsten Schmerzen im Beckenbereich definiert als Mittelwert der 5 höchsten täglichen Schmerzwerte, die während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums berichtet wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels NRS • Veränderung des Mittelwerts der täglichen Dyspareunie-Werte, die während des vorangegangenen 4 Wochen-Zeitraums auf der Dyspareunie-VRS angegeben wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Mittelwerts der täglichen Dyschezie-Werte, die während des vorangegangenen 4 Wochen-Zeitraums auf der Dyschezie-VRS angegeben wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Einnahme von Nicht-Opioiden, Opioiden und kombinierten Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auf der Grundlage der Tablettenzählung im eDiary, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung des Verbrauchs von Opioid-Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen, wie im eDiary während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums angegeben, basierend auf dem Morphin-Milligramm-Äquivalent (MME), von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage mit Analgetika-Konsum (einschließlich aller Klassen) für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen Opioid-Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums eingenommen wurden, wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage ohne Beckenschmerzen (bewertet anhand des VRS) während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Fähigkeit zur Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, wie im eDiary bewertet (NRS für tägliche Funktionen), von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen keine Schwierigkeiten bei der Verrichtung täglicher Aktivitäten aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auftraten, wie im eDiary bewertet (NRS für tägliche Funktionen), von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen Dyspareunie während des vorangegangenen 4 Wochen-Zeitraums ein Problem darstellte (einschließlich der Tage, an denen der Geschlechtsverkehr aufgrund der Erwartung von Schmerzen vermieden wurde), bewertet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit der Dyspareunie-VRS, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen der Geschlechtsverkehr aufgrund der Erwartung von Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums vermieden wurde, gemessen an der Dyspareunie-VRS, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage mit Uterusblutungen (einschließlich Schmierblutungen) während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen im vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraum aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen die Schule oder Arbeit versäumt wurde, wie im eDiary angegeben, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen die Patientin aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen im vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraum ins Bett gehen oder sich hinlegen musste, wie im eDiary angegeben, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung in den Dimensionen Schmerz, Kontrolle und Ohnmacht, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung, Selbstbild und dem modularen Fragebogen zur sexuellen Beziehung des EHP-30 Fragebogens, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Ergebnisse des HRPQ von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Anzahl der studienfremden Endometriose-bedingten Arztbesuche, Anzahl der Krankenhaustage und Art der durchgeführten Eingriffe basierend auf dem HRUQ bei jeder planmäßigen Visite • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im PSIQ/SSIQ • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im PROMIS Fatigue – Short Form 6a • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im EQ-5D-5L Fragebogen • Ansprechen bei jeder planmäßigen Visite gemäß dem PGIC (und PPGIC) • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im mPGIS <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der mittels DXA gemessenen Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und des Oberschenkelhalses sowie der Gesamthüfte von Baseline zu jeder planmäßigen Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten und Schweregrad von TEAEs • Häufigkeit und Schweregrad von hypoöstrogenen TEAEs (Hitzewallungen) • Zeit bis zur ersten Menstruation nach der Behandlung • Veränderungen der klinischen Laborwerte (Hämatologie, Biochemie, Gerinnungsparameter, Hormone, Lipide und Urinanalyse) von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Pathologische Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut zu Baseline, bewertet durch die Histologie von Endometrium-Biopsien • Veränderungen von Baseline zu jeder planmäßigen Visite in anderen Sicherheitsparametern, einschließlich Gewicht, Vitalparameter, EKG, gynäkologische Untersuchungen und Dicke der Gebärmutterschleimhaut
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Siehe Protokoll-Änderungen</p> <p>Studienbeginn war der 05. März 2020. Eine Änderung mit Einfluss auf die Zielkriterien nach Studienbeginn erfolgte in der einzigen Protokolländerung 1 am 25. August 2020 und somit 5 Monate nach Studienbeginn.</p> <p>Protokolländerung 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der täglichen dPGIS-Frage sowie der Fragen „Ereignis abgesagt“ und „Schlafprobleme“
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Mit 150 Patientinnen in jeder der drei Behandlungsgruppen in der Hauptstudie (450 Patientinnen insgesamt), war die Power größer als 95 %, um die Nullhypothese für beide co-primären Endpunkte abzulehnen und 85 % für die Ablehnung aller Nullhypothesen für die gewichteten sekundären Endpunkte. Allen Patientinnen, die die gesamte 6-monatige Behandlungsphase in der Hauptstudie abgeschlossen hatten und die Einschlusskriterien erfüllten, sollte die Teilnahme an der Erweiterungsstudie angeboten werden. Es wurde geschätzt, dass bis zu 288 Patientinnen an der Erweiterungsstudie teilnehmen würden, wobei davon ausgegangen wurde, dass 80 % der in der Hauptstudie randomisierten Patientinnen die Hauptstudie abschließen würden (d. h. 360 Patientinnen) und dass bis zu 80 % davon an der die Verlängerungsstudie teilnehmen würden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.</p> <p>Die Patientinnen wurden darüber informiert, dass sie das Recht hatten, jederzeit aus der Studie auszusteigen, ohne dass dadurch ihre medizinische Versorgung beeinträchtigt werden würde, und dass sie nicht verpflichtet waren, ihre Gründe anzugeben. Der Prüfarzt konnte eine Patientin jederzeit aus der Studie ausschließen, wenn er der Ansicht war, dass dies in ihrem besten Interesse lag. Darüber hinaus konnte der Sponsor beschließen, die Studie aus Sicherheits-, ethischen, Compliance- oder anderen Gründen vorübergehend oder endgültig abzubrechen. In diesem Fall</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konnte die Teilnahme der Patientin vorzeitig beendet werden, ohne dass sie um ihre Zustimmung gebeten wurde.</p> <p>Die Teilnahme einer Patientin konnte aus den folgenden Gründen abgebrochen werden:</p> <p><i>Unerwünschtes Ereignis:</i> Dazu gehörten klinisch bedeutsame neue oder sich verschlechternde bestehende Zustände, die vom Prüfarzt beurteilt wurden und im eCRF-Formular für unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren waren.</p> <p><i>Wunsch der Patientin:</i> Dazu gehörten der Widerruf der Einwilligung, der Umzug der Patientin, Terminkonflikte usw. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular zu vermerken.</p> <p><i>Protokollverstoß:</i> Dazu gehörten schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll, die die Sicherheit der Studienteilnehmerin beeinträchtigen könnten. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular anzugeben.</p> <p><i>Lost to follow-up:</i> Die Bemühungen zur Kontaktaufnahme mit der Patientin (zwei Telefonanrufe und ein Einschreiben mit Rückschein) waren im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars zu dokumentieren.</p> <p><i>Schwangerschaft:</i> Patientinnen, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und während des Behandlungszeitraums schwanger wurden, mussten sofort die Behandlung abbrechen. Schwangerschaften, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und bis zum Monat 3 der Follow-up-Behandlung eingetreten waren (oder bis zu 4 Wochen nach Abbruch der Behandlung im Falle eines vorzeitigen Abbruchs), waren hinsichtlich der Schwangerschaft und der Neugeborenen bei der Geburt weiter zu verfolgen. Jede Schwangerschaft war mit dem Schwangerschaftsüberwachungsformular zu.</p> <p><i>Sonstige:</i> Dieser Grund sollte nur verwendet werden, wenn der Grund für den Abbruch nicht durch eine andere Kategorie besser beschrieben wurde. Einzelheiten sollten im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars angegeben werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patientinnen, welche in der Hauptstudie ein Placebo bekommen hatten, wurden im Verhältnis 1:1 einer der zwei Behandlungsgruppen gemäß des Randomisierungsplans der Hauptstudie zugeteilt. Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Länge eingeteilt. Patientinnen, die in der Hauptstudie eine aktive Behandlung erhalten hatten, führten diese fort.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS im Verhältnis 1:1. Die Patientinnen werden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer festgelegten Länge eingeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 entsprechend dem Randomisierungsplan der Hauptstudie einer der zwei Behandlungsarme Linzagolix 75 mg oder Linzagolix 200 mg mit ABT zugeordnet. Patientinnen, die in der Hauptstudie eine aktive Behandlung erhalten hatten, führten diese fort.</p> <p>Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurde von der Prüfstelle nicht verlangt, eine Randomisierungsmaßnahme durchzuführen. Die Kits wurden automatisch den entsprechenden Patientinnen im IWRS zugewiesen, sobald deren Eignung bestätigt wurde.</p> <p>Das Studiendesign war für die Patientin, die Prüfstelle und das Studienpersonal doppelblind. Der Sponsor wurde nach der Analyse der Daten zu Monat 6 der Hauptstudie für die aktiven Behandlungsgruppen entblindet, war aber verblindet gegenüber der Behandlung, die den Patientinnen, die zuvor Placebo erhalten hatten, zugeteilt wurde.</p> <p>Aufgrund des unterschiedlichen Aussehens der Tabletten mit Linzagolix 75 mg und Linzagolix 200 mg, wurde ein Doppel-Dummy-Design verwendet, um die Verblindung der Studie aufrechtzuerhalten.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei gespeichert, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und den Umgang mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis die Studiendatenbank geschlossen war und die Verblindung aufgehoben werden konnte.</p> <p>Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um eine vollständige Verblindung des Prüfarztes, der Patientin und des Studienpersonals zu gewährleisten.</p> <p>Die Blutungsdaten aus dem eDiary sollten nach der Randomisierung für den Prüfarzt, das Studienpersonal und den Sponsor verblindet bleiben.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patientinnen in die Studie auf und wer teilte die Patientinnen den Gruppen zu?	<p>Die Randomisierung erfolgte gemäß des Randomisierungsplans der Hauptstudie.</p> <p>Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurde von der Prüfstelle nicht verlangt, eine Randomisierungsmaßnahme durchzuführen. Die Kits wurden automatisch den entsprechenden Patientinnen im IWRS zugewiesen, sobald deren Eignung bestätigt wurde.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei gespeichert, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und den Umgang mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis</p>

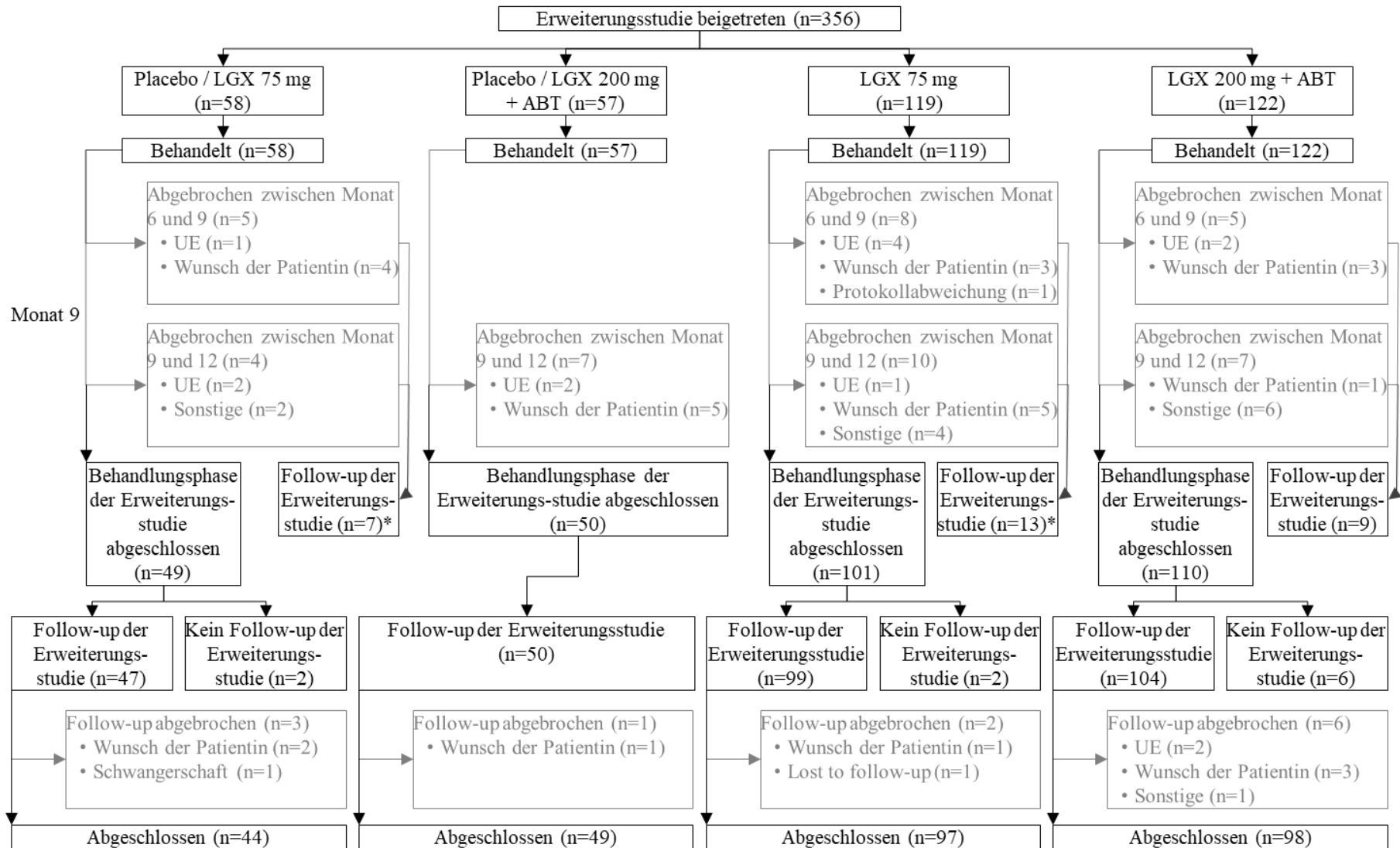
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Studiendatenbank geschlossen war und die Verblindung aufgehoben werden konnte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patientinnen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studie wurde doppelblind für den Prüfarzt, die Patientin und das Studienpersonal durchgeführt. Der Sponsor wurde nach Analyse der Daten der Hauptstudie (18-OBE2109-003 – EDELWEISS 3-Studie) hinsichtlich der Behandlungsgruppen entbindet, jedoch zur Behandlung, die den Patientinnen, die zuvor Placebo erhielten, zugeteilt wurde, weiterhin verblindet.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei gespeichert, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und den Umgang mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis die Studiendatenbank geschlossen war und die Verblindung aufgehoben werden konnte.</p> <p>Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um eine vollständige Verblindung des Prüfarztes, der Patientin und des Studienpersonals zu gewährleisten.</p> <p>Vor der Entblindung der Behandlung erfolgte die Sperrung der Datenbank.</p> <p>Die Verblindung durfte nur in Notfällen unterbrochen werden, wenn die Kenntnis des Prüfpräparats für die klinische Behandlung der Patientin unerlässlich war. Der Prüfarzt konnte die Verblindung einer Patientin mit Hilfe des IWRS unterbrechen, dass eine sofortige Entblindung ermöglichte. Im Zweifelsfall sollte der Prüfarzt den Sponsor kontaktieren, bevor er die Verblindung aufhob, um zu klären, ob eine Notfallentblindung erforderlich war. Im Falle eines Code-Bruchs musste der Prüfarzt den Sponsor sofort informieren, ohne den Code dem Studienpersonal des Sponsors oder dem gesamten Studienteam preiszugeben. In der Studie gab es keine Fälle, in denen eine vorzeitige Entblindung durchgeführt werden musste.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Präparate wurden sowohl für das Prüfpräparat (Linzagolix) als auch für die ABT verwendet. Die beiden Dosierungen von Linzagolix (75 mg runde Tablette und 200 mg längliche Tablette) oder die entsprechenden Placebos wurden als Filmtabletten zur oralen Verabreichung bereitgestellt. ABT oder das entsprechende Placebo wurden als Kapseln zur oralen Verabreichung bereitgestellt. Die Placebo-Tabletten und -Kapseln sahen genauso aus wie die entsprechenden wirkstoffhaltigen Darreichungsformen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen wurden für 4 Behandlungsgruppen durchgeführt (unter Berücksichtigung der in der Hauptstudie durchgeführten Behandlung):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Linzagolix 75 mg → Linzagolix 75 mg • Linzagolix 200 mg + ABT → Linzagolix 200 mg + ABT • Placebo → Linzagolix 75 mg (Patientinnen, die in der Hauptstudie Placebo erhielten und in der Erweiterungsstudie mit Linzagolix 75 mg behandelt wurden); • Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT (Patientinnen, die in der Hauptstudie Placebo erhielten und in der Erweiterungsstudie mit Linzagolix 200 mg + ABT behandelt wurden) <p>Für kontinuierliche Daten und gegebenenfalls für geordnete kategoriale Daten wurden die Anzahl der nicht fehlenden Beobachtungen, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, das erste und dritte Quartil, das Minimum und das Maximum berechnet, gegebenenfalls auch für die Veränderung gegenüber der Baseline.</p> <p>Der Mittelwert für die Baseline wurde für alle Patientinnen auf der Grundlage des ESAF berechnet.</p> <p>Für die Wirksamkeitsendpunkte und die Knochenmineraldichte wurde außerdem für jede Visite ein Baseline-Mittelwert berechnet, wobei die Baseline-Daten für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen verwendet wurden, die an dieser Visite teilgenommen hatten, sodass dieselben Patientinnen zum Mittelwert für die Visite und zum Mittelwert für die entsprechenden Baseline-Werte beitrugen. Die zusammenfassenden Statistiken basierten in erster Linie auf nicht fehlenden Werten. Für geordnete kategoriale Daten und nominale Daten wurden absolute Zählungen und relative Häufigkeiten (in Prozent) berechnet.</p> <p>Rohdaten und abgeleitete Daten wurden aufgelistet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Daten von ukrainischen Studienzentren nach Beginn des Krieges am 24 Februar 2022 ausgeschlossen wurden, da die Daten von Patientinnen der ukrainischen Studienzentren unvollständig, fehlend oder nicht bereinigt sein konnten.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>a) n = 356 randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo → Linzagolix 75 mg: n = 58 • Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT: n = 57 • Linzagolix 75 mg → Linzagolix 75 mg: n = 119 • Linzagolix 200 mg + ABT → Linzagolix 200 mg + ABT: n = 122

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>b) n = 356 behandelt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo → Linzagolix 75 mg: n = 58 • Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT: n = 57 • Linzagolix 75 mg → Linzagolix 75 mg: n = 119 • Linzagolix 200 mg + ABT → Linzagolix 200 mg + ABT: n = 122 <p>c) n = 353 primäre Auswertungspopulation (TEAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo → Linzagolix 75 mg: n = 57 • Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT: n = 57 • Linzagolix 75 mg → Linzagolix 75 mg: n = 118 • Linzagolix 200 mg + ABT → Linzagolix 200 mg + ABT: n = 121
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Patientinnen welche die Studie zwischen der eigenen Zusage zur Erweiterungsstudie und Tag 1 abgebrochen haben, n = 0</p> <p>Dauerhaft abgebrochene Behandlung zwischen Monat 6 und Monat 9 mit Angabe von Gründen:</p> <p><i>Placebo → Linzagolix 75 mg</i>, n = 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Wunsch der Patientin n = 4 <p><i>Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 0</p> <p><i>Linzagolix 75 mg → Linzagolix 75 mg</i>, n = 8</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 4 • Wunsch der Patientin n = 3 • Protokollverletzung n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT → Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Wunsch der Patientin n = 3 <p>Dauerhaft abgebrochene Behandlung zwischen Monat 9 und Monat 12 mit Angabe von Gründen</p> <p><i>Placebo → Linzagolix 75 mg</i>, n = 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Sonstige n = 2 <p><i>Placebo → Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 7</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Wunsch der Patientin n = 5 <p><i>Linzagolix 75 mg → Linzagolix 75 mg</i>, n = 10</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Wunsch der Patientin n = 5 • Sonstige n = 4 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT → Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 7</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sonstige n = 6 <p>Abgerochener Nachbeobachtungszeitraum mit Angabe von Gründen:</p> <p><i>Placebo</i> → <i>Linazgolic</i> 75 mg, n = 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 5 • Schwangerschaft n = 1 <p><i>Placebo</i> → <i>Linazgolic</i> 200 mg + <i>ABT</i>, n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 1 <p><i>Linazgolic</i> 75 mg → <i>Linazgolic</i> 75 mg, n = 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 2 • Lost to follow-up n = 1 <p><i>Linazgolic</i> 200 mg + <i>ABT</i> → <i>Linazgolic</i> 200 mg + <i>ABT</i>, n = 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Wunsch der Patientin n = 3 • Sonstige n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patientinnen und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer insgesamt: 12 Monate bestehend aus 6 Monaten Behandlung und 6 Monaten Follow-Up-Phase.</p> <p>Datum des Studienbeginns: 05. März 2020</p> <p>Datum der Beendigung der Studie: 16. Februar 2023</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Aus administrativen Gründen und für die Zwecke der Sicherheitsberichterstattung wurde das Ende der Studie definiert als das Datum der der letzten Sperre der klinischen Datenbank, nachdem die letzte Patientin den Nachbeobachtungszeitraum abgeschlossen hatte.</p>
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen. <i>ABT</i>: Add-back-Therapie; <i>ALT</i>: Alanin-Aminotransferase ; <i>AST</i>: Aspartat-Aminotransferase; <i>ClinRO</i>: Berichtetes klinisches Ergebnis; <i>COVID-19</i>: Coronavirus-Krankheit-2019; <i>CRO</i>: <i>Contact Research Organization</i>; <i>C-SSRS</i>: <i>Columbia-suicide severity rating scale</i>; d.h.: das heißt; <i>DPGIS</i>: <i>Daily Patient Global Impression of Severity</i>; <i>DXA</i>: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; <i>E2</i>: Estradiol; <i>eCRF</i>: <i>electronic Case Report Form</i>; <i>eDiary</i>: elektronisches Tagebuch; <i>EHP-30</i>: Endometriose Gesundheitsprofil-30; <i>EKG</i>: Elektrokardiogramm; <i>ePRO</i>: <i>Electronic patient reported outcome</i>; <i>EQ-5D-5L</i>: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level; <i>ESAF</i>: <i>Extension Safety Analysis Set</i>; etc.: et cetera; <i>FDA</i>: <i>Food and Drug Administration</i>; <i>FSH</i>: Follikel stimulierendes Hormon; ggf.: gegebenenfalls; <i>GnRH</i>: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; <i>HRPQ</i>: <i>Health related productivity questionnaire</i>; <i>HRUQ</i>: <i>Health resource utilization questionnaire</i>; <i>INR</i>: <i>International normalized ratio</i>; <i>IUP</i>: Intrauterinpressar; <i>IWRS</i>: <i>Interactive Web Response System</i>; l: Liter; mg: Milligramm; <i>MME</i>: Morphin-Milligramm-Äquivalent; mmol: Millimol; <i>mPGIS</i>: <i>Monthly Patient Global Impression of Severity</i>; ms: Millisekunde; n: Anzahl; <i>NETA</i>: Norethisteronacetat; Nr.: Nummer; <i>NRS</i>: Numerische Bewertungsskala; <i>PD</i>: Pharmakodynamik; <i>PGIC</i>: <i>Patient Global Impression of Change</i>; <i>PK</i>: Pharmakokinetik; <i>PPGIC</i>: <i>Post-treatment Patient Global Impression of Change</i>; <i>PROMIS</i>: <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System (Fatigue short form)</i>; <i>P/SSIQ</i>: <i>Physician / Subject surgery intention question</i>; <i>QTcF</i>: QT-Zeit korrigiert mit Fridericia-Formel; <i>TBL</i>: <i>Total bilirubin</i>; <i>TEAE</i>: <i>Treatment-emergent Adverse Event</i>; <i>TVUS</i>: Transvaginaler Ultraschall; <i>ULN</i>: oberer Grenzwert des Normbereichs; <i>USA</i>: Vereinigte Staaten von Amerika; <i>VRS</i>: verbale Bewertungsskala; z.B.: zum Beispiel</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*Drei Patientinnen im Placebo / LGX 75 mg Arm und eine Patientin aus dem LGX 75 mg Arm haben die Follow-up Phase auf eigenen Wunsch hin abgebrochen.

Abbildung 4-10: Flow-Chart der Studie EDELWEISS 6

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EDELWEISS 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Hauptziel der Studie EDELWEISS 2 war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der täglichen oralen Einnahme von Linzagolix in der Dosierung 75 mg allein oder 200 mg in Kombination mit ABT (1 mg E2/0,5 mg NETA) über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten im Vergleich zu Placebo zur Behandlung von mäßigen bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen bei Frauen mit chirurgisch bestätigter Endometriose. Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie EDELWEISS 2 konnten die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte dieser Studie nicht ausgewertet werden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der EDELWEISS 2 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 ohne Stratifizierung einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: <ul style="list-style-type: none"> • Linzagolix 75 mg (75 mg Linzagolix + Placebo 200 mg Linzagolix + Placebo ABT); • Linzagolix 200 mg + ABT (Placebo 75 mg Linzagolix + 200 mg Linzagolix + ABT) • Placebo (Placebo 75 mg Linzagolix + Placebo 200 mg Linzagolix + Placebo ABT)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (Version 1.0) war vom 25. Februar 2019. Es gab drei Protokolländerungen. <u>Protokolländerung 1 (Protokollversion 2.0) – 28. März 2019 (Protokolländerung vor dem Einschluss der ersten Studienteilnehmerin)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der PGIS-Skala: Der Wortlaut der Frage wurde klarer formuliert, um zu betonen, dass der Gesamtzustand der Endometriose (alle Endometriose-Symptome) von der Patientin bei der Beantwortung der Frage zu berücksichtigen ist. • Änderung der Antwortmöglichkeiten „sehr leicht“ und „leicht“ für den PGIS-Fragebogen zu einer Antwort „leicht“ in einer zusätzlichen Anker-basierten Analyse. • Ergänzung eines Satzes zur Analyse der Antwortschwellen, um klarzustellen, dass die numerischen Schwellenwerte für Dysmenorrhoe größer sein sollten als die für nicht-menstruelle Beckenschmerzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Rationale für die Verwendung einer Placebo-Kontrollgruppe, in Ergänzung mit einer unterstützenden Veröffentlichung. • Korrektur des Zeitplans für die post-Baseline Visiten während des Behandlungszeitraums (d. h. die ursprüngliche Berechnung war um einen Tag verschoben). • Klärung, dass das Linzagolix-Kit 30 Behandlungstage abdeckt. Ein Hinweis auf die Abdeckung von 2 zusätzlichen Tagen aus einem zuvor abgegebenen Kit wurde aus Gründen der Irrelevanz gestrichen. • Klarstellung, dass die im Rahmen von Endometriose-assoziierten Schmerzen verabreichten/verordneten Analgetika ausschließlich im eDiary zu erfassen sind. • Ersatz der englischen Version des EHP-30 Fragebogens und des EQ-5D-5L durch die US-amerikanische Version. • Klärung der Definitionen des dPGIS und des mPGIS als sekundäre Endpunkte und deren geplante Analysen. Der Zeitpunkt des dPGIS, der im eDiary zu vervollständigen ist, wurde präzisiert. • Klarstellung, dass die Studienmedikation vor der PK-Blutprobenentnahme an Tag 1, aber nach der Probenentnahme bei den folgenden Visiten eingenommen werden sollte, und dass der Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation nur von den Mitarbeitern der Prüfstelle in das eCRF eingetragen werden sollte. • Präzisierung der Formulierung bezüglich des Inhalts der Verpackung der Studienmedikation. • Korrektur kleinerer Tippfehler; die Liste der Abkürzungen wurde ergänzt, sofern zutreffend <p data-bbox="676 1379 1315 1413"><u>Protokolländerung 2 (Protokollversion 3.0) – 25. Juni 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung der Messung des Nüchternblutzuckers an Tag 1 der Studie. • Einsetzung eines Datenüberwachungsausschusses, der die Durchführung und den Fortschritt der Studie überwacht. • Klärung der Regeln für den Abbruch der Studienbehandlung in Übereinstimmung mit dem FDA-Leitfaden für arzneimittelinduzierte Leberschäden. • Aktualisierung der Informationen über den verantwortlichen medizinischen Leiter • Korrektur kleinerer Typografien und Klarstellungen wurden vorgenommen <p data-bbox="676 1890 1358 1924"><u>Protokolländerung 3 (Protokollversion 4.0) – 31. August 2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Verfahren für das Re-Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der zulässigen Auswaschphase von bis zu 6 Wochen auf bis zu 3 Monate. • Korrektur des Einschlusskriteriums Nr. 10 in Bezug auf den Zeitraum, in dem eine nicht-hormonelle Empfängnisverhütung erforderlich war. • Aktualisierung und Ergänzung neuer Ausschlusskriterien zum Ausschluss von Patientinnen mit bekanntem/ möglichem Hyperparathyreoidismus und Patientinnen mit Hyperkalzämie, bestätigt durch einen Wiederholungstest beim Screening. • Klarstellung, dass Endometritis und Endometriumhyperplasie als Ausschlusskriterien gelten. Klarstellung, dass Hyperplasie jeglicher Art ein Kriterium für den Abbruch der Behandlung ist. • Klarstellung, dass andere Laborparameter als in Abschnitt 10.4.8 und Anhang N aufgelistet auf Verlangen des ärztlichen Überwachungspersonals analysiert werden können, um bei Bedarf eine angemessene Sicherheits-Follow-up zu ermöglichen. • Hinzufügung von Abbruchkriterien für den Serumkalziumspiegel. • Klarstellung für den Fall, dass die Tag-1-Visite zwischen Tag 8 und Tag 12 des dritten oder vierten Zyklus liegt. • Aktualisierung des Abschnitts über die Gesamtrisiken und den Nutzen, um die vom Sponsor vorgenommene Neubewertung durch den Sponsor angesichts der COVID-19-Pandemie zu inkludieren. • Klarstellung, dass eine Wiederholungsuntersuchung erforderlich ist, wenn ein Knochenmineraldichte-Verlust von 5 % oder mehr berichtet wurde. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 25 um zu spezifizieren, dass Patientinnen, welche in die Studie EDELWEISS 3 randomisiert wurden, nicht an der vorliegenden Studie teilnehmen dürfen. • Korrektur kleiner Typografien und administrative Korrekturen. <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Änderungen aufgrund der FDA-Beratung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der dPGIS-Frage sowie der Fragen „Ereignis abgesagt“ und „Schlafprobleme“. • Hinzufügen von monatlichen Fragen zum Schweregrad, verwendet als separate Anker speziell für Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Gesamtbeckenschmerz, Schwierigkeiten bei der Verrichtung täglicher Aktivitäten, Dyschezie und Dyspareunie, um eine bedeutsame Veränderung der Punktzahl innerhalb einer Patientin („<i>within-patient</i>“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>score change</i>“) in dem entsprechenden Instrument zu bestimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufhebung der 1-Punkt-Responder-Schwelle für die primären und den sekundären Wirksamkeitsendpunkte. • Hinzufügen der Liste der Items, die den Schmerzauswirkungsbereich des EHP-30 Fragebogens enthalten. • Überarbeitung der FAS-Definition. • Klärung der Definition von Respondern/Non-Respondern für die co-primären Endpunkte. • Geringfügige Aktualisierungen, um die Konsistenz des gesamten Protokolls in Bezug auf die Formulierung der co-primären und sekundären Ziele, Endpunkte und Analysen. • Verschiebung des Absatzes über die <i>Treatment-policy Estimands</i> in Abschnitt 13.5.2 „Primäre Wirksamkeitsanalyse“ in Abschnitt 13.5.4 „Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen“. Bereitstellung zusätzlicher Informationen über zusätzliche Subgruppenanalysen. • Klarstellung, wie der „Baseline-Mittelwert“ für jede Visite zu berechnen ist, und Klärung wie mit fehlenden Daten umzugehen ist • Aktualisierung zur Berücksichtigung der Ergebnisse aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, Leberfunktionsstörungen (unabhängig von der Empfehlung der FDA) und Nierenfunktionsstörungen • Ergänzung neuer/aktualisierter Ausschlusskriterien. • Ergänzung von Sicherheitsbewertungen. • Klarstellung, dass die ClinRO- und ePRO-Messungen zum Zeitpunkt des Abbruchs der Behandlung durchgeführt werden. • Klarstellung, dass das Unternehmen in Erwägung ziehen kann, neue Studienzentren außerhalb der USA und Kanada zu eröffnen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Die Patientin musste alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung vor jeglicher studienbezogenen Maßnahme. 2. Weibliche Patientin in einem Alter zwischen 18 und 49 Jahren. 3. Die letzte chirurgische und – falls vorhanden – histologische Diagnose einer Beckenendometriose (Laparoskopie, Laparotomie, Scheidengewölbe oder andere Biopsie) musste innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening erfolgt sein. 4. Zustimmung zu den Auswaschphasen für unzulässigen Begleitbehandlungen (falls zutreffend).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 5. Zustimmung, während des Screening- und Behandlungszeitraums von der üblichen analgetischen Notfallmedikation auf die während der Screening-, Behandlungs- und Follow-up-Phase zugelassenen Medikamente umzustellen. 6. Auftreten von mäßig bis starken Endometriose-assoziierten Schmerzen, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. Zur Screening-Visite ein Wert von mindestens zwei für Dysmenorrhoe und mindestens zwei für nicht-menstruelle Beckenschmerzen für den vorangegangenen Monat bewertet mit der mB&B Skala. b. Über zwei vollständige Menstruationszyklen (d. h. vom ersten Tag der ersten Monatsblutung über zwei spontane Menstruationszyklen bis zum Tag vor der nächsten Monatsblutung, d. h. der dritten Monatsblutung), die unmittelbar vor der Baseline-Visite enden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtbeckenschmerz von mindestens 4 auf der NRS von 0-10 über die 5 Tage mit der höchsten Punktzahl für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen; ▪ Mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der 0-3 VRS für Beckenschmerzen über die Tage mit uterinen Blutungen für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen; ▪ Mindestens zwei Tage mit „mäßigen“ oder „starken“ Schmerzen auf der 0-3 VRS für Beckenschmerzen über die Tage ohne Uterusblutung für jeden Zyklus getrennt, d. h. erforderlich für beide Zyklen. 7. Ordnungsgemäßes Ausfüllen des eDiary, d. h. die Patientin musste mindestens 75 % der Tage während des Screening-Zeitraums ausgefüllt haben. 8. Regelmäßige Menstruationszyklen und die Gesamtlänge der beiden Screening-Menstruationszyklen sollte zwischen 42 und 76 Tagen liegen. 9. BMI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ bei der Screening-Visite 10. Falls die Patientin im gebärfähigen Alter ist, verpflichtet sie sich dazu, eine der folgenden Verhütungsmethoden während der Screening-Phase, während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie und bis 3 Monate nach Ende der Behandlung anzuwenden: <ol style="list-style-type: none"> a. Sexuelle Abstinenz, falls dies die übliche Lebensweise der Patientin ist und/oder die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientin routinemäßig auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr verzichtet;</p> <p>b. Partner mit Vasektomie und bestätigter Azoospermie;</p> <p>c. Doppelte nicht-hormonelle Barriereverhütung wie Kondom oder Diaphragma, jeweils in Kombination mit Spermizid.</p> <p>11. Wenn die Patientin nicht gebärfähig ist, muss mindestens zwei Monate vor der Screening-Untersuchung eine Sterilisation mittels Tubenligatur erfolgt sein.</p> <p>12. Bei einem Alter von ≥ 40 Jahren zum Zeitpunkt der Screening-Visite erfolgte innerhalb eines Jahres vor Randomisierung eine unauffällige Mammografie</p> <p>13. Vermögen der Patientin, mit dem Prüfarzt und dem Studienpersonal gut zu kommunizieren und die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Die Patientin durfte alle folgenden Kriterien nicht erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangerschaft oder Stillzeit, oder Planung einer Schwangerschaft während der Dauer der Studie. 2. Zum Zeitpunkt des Eintritts in den Screeningzeitraum weniger als 6 Monate nach der Entbindung oder 3 Monate nach einer Abtreibung/Fehlgeburt. 3. Vorliegen einer chirurgischen Vorgeschichte bzgl.: <ol style="list-style-type: none"> a. Hysterektomie; b. Bilaterale Oophorektomie; c. Vagotomie, Darmresektion oder jeglichem chirurgischen Eingriff (einschließlich Magenoperation), der die gastrointestinale Motilität, den pH-Wert oder die Absorption beeinträchtigen könnte; d. Jeglicher größere chirurgische Eingriff im Bauchraum (einschließlich Laparotomie bei Endometriose) innerhalb von sechs Monaten oder jeglicher interventioneller chirurgischer Eingriff aufgrund von Endometriose innerhalb von zwei Monaten vor dem Screening oder ein für die Patientin geplanter chirurgischer Eingriff im Bauchraum während der Studiendauer. 4. Erfolgte Durchführung einer Tubensterilisation mit ESSURE™. 5. Erfolgte Durchführung einer Endometriumablation, die zu einer Amenorrhoe führte. 6. Vorliegen mindestens eines Ovarialendometrioseherdes mit einem Durchmesser von 7 cm oder mehr. 7. Wahrscheinliche Erfordernis einer Behandlung ODER stattgefundenene Behandlung mit einem der unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgeführten Medikamente innerhalb eines bestimmten Zeitraums vor dem Screening:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. GnRH-Antagonisten: 3 Monate; b. GnRH-Agonisten-Injektionen/3-Monats-Depot-Injektionen: 3/6 Monate; c. Danazol: 3 Monate; d. Orale Verhütungsmittel und andere Sexualhormone: 1 Monat; e. Depot-Verhütungsmittel: 10 Monate; f. Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren und Aromatasehemmer: 3 Monate; g. Langwirksame Narkotika (d. h., die weniger als einmal täglich eingenommen werden müssen): 1 Tag; h. Systemische Glukokortikoid-Behandlungen für akute Erkrankungen (kein Depot): 1 Monat; i. Medizinisches (verschriebenes) Marihuana: 1 Woche; j. IUP: 1 Tag; k. In-situ-IUP mit Gestagen: 1 Monat. <p>8. Wahrscheinlichkeit der Verwendung von Cannabinoiden während der Auswaschphase, des Screenings oder der Behandlungsphase der Studie.</p> <p>9. Notwendigkeit einer mehr als 2 Wochen lang ununterbrochenen Einnahme eines narkotischen Analgetikums zur Behandlung von Endometriose-assoziierten Schmerzen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.</p> <p>10. Erhalt von starken CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren, die (potenziell) mit ABT interagieren könnten innerhalb von einem Monat vor der Randomisierung.</p> <p>11. Vorliegen einer Kontraindikation für ABT, einschließlich:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Aktive tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder Vorgeschichte dieser Erkrankungen; b. Aktive oder kürzlich aufgetretene (z. B. im letzten Jahr) arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt); c. Bekannter, vermuteter oder in der Vorgeschichte aufgetretener Brustkrebs; d. Bekannte oder vermutete östrogenabhängige Neoplasie; e. Bekannter Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel oder andere bekannte Thrombophilieerkrankungen, einschließlich Faktor V Leiden; f. Migräne mit Aura;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>g. Vorgeschichte von Porphyrie; h. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Inhaltsstoffe.</p> <p>12. Vorgeschichte oder aktuelle systemische Glukokortikoidtherapie zur Behandlung chronischer Krankheiten (z. B. SLE, rheumatoide Arthritis). Inhalierbare Glukokortikoide, z. B. gegen Asthma, wurden nicht als systemische Glukokortikoide betrachtet.</p> <p>13. Kein Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten gegen Endometriose.</p> <p>14. ALT, AST, GGT oder Gesamtbilirubin mit ≥ 2 ULN zum Zeitpunkt des Screenings oder an Tag 1 (Patientinnen mit Anomalien an Tag 1 werden bei Erhalt der Ergebnisse aus der Studie genommen).</p> <p>15. Beim Screening oder an 1. Tag (vor der Einnahme der Studienmedikation) Vorliegen eines klinisch signifikant abnormalen EKGs oder eines EKGs mit QTcF > 450 ms.</p> <p>16. Vorliegen einer positiven Serologie für das HIV oder virale Hepatitis.</p> <p>17. Vorliegen einer anormalen Gebärmutterblutungen ohne diagnostizierte Ursache.</p> <p>18. Vorliegen klinisch bedeutsamer Befunde aus einem PAP, der innerhalb der letzten 12 Monate oder beim Screening durchgeführt wurde und einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen würde (z. B. Schlingenexzision oder Konisation des Gebärmutterhalses).</p> <p>19. Vorhandensein chronischen Beckenschmerzen, die nach Ansicht des Prüfarztes nicht durch Endometriose verursacht wurden und chronische Analgetika oder andere chronische Therapien erforderten, die die Beurteilung von Endometriose-assoziierten Schmerzen beeinträchtigt hätten (z. B. interstitielle Zystitis, mutmaßliche Adenomyose, Myome, nicht mit Endometriose verbundene Beckenverwachsungen, posttubale Ligatur oder Reizdarmsyndrom).</p> <p>20. Vorliegen anderer klinisch bedeutsamer gynäkologischer Erkrankungen, die während des transvaginalen Ultraschalls oder der Endometriumbiopsie festgestellt wurden und die die Wirksamkeit und Sicherheitsziele der Studie beeinträchtigt könnten (z. B. Endometritis, Endometriumhyperplasie). Uterusmyome (sofern die Uterusgröße ≤ 12 Wochen, d. h. äquivalente Schwangerschaftswochen) und Adenomyose waren jedoch zulässig, sofern sie die Beurteilung der Endometriose-assoziierten Schmerzen nicht beeinträchtigten (siehe vorheriges Kriterium).</p> <p>21. Vorliegen bekannter Erkrankungen, einschließlich Befunden in der Krankheitsgeschichte oder in den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screeninguntersuchungen, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko oder eine Kontraindikation für die Teilnahme der Patientin an der Studie darstellten oder die die Ziele, die Durchführung oder die Auswertung der Studie beeinträchtigen könnten.</p> <p>22. Vorliegen oder Vorgeschichte von Osteoporose, Hyperparathyreoidismus oder einer anderen metabolischen Knochenerkrankung.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Screening-DXA-Ergebnisse der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule (L1–L4), dem Schenkelhals oder der Gesamthüfte mit einem z-Score $\leq -1,5$; b. Jeder Zustand, der die Durchführung angemessener DXA-Messungen beeinträchtigt hätte (z. B. Gewicht [> 300 Pfund oder 136 kg], Vorgeschichte von Wirbelsäulenoperationen, Wirbelsäulenimplantate, schwere Skoliose); c. Interkurrente Knochenerkrankung; d. Vorgeschichte von Hüftfrakturen; e. Vorgeschichte von pathologischen Frakturen oder Kompressionsfrakturen; f. Vorgeschichte von beidseitigem Hüftgelenkersatz. <p>23. Vorliegen einer psychischen Erkrankung, die das Verständnis von Art, Umfang und möglicher Konsequenzen der Studie verhindert, oder Anzeichen einer unkooperativen Haltung.</p> <p>24. Vorliegen aktueller Probleme mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch (einschließlich Schmerzmittelmissbrauch)</p> <p>25. Behandlung mit jeglichem experimentellen Medikament in den 12 Wochen vor dem Screening und/oder Randomisierung in die Studie EDELWEISS 3</p> <p>26. Vorliegen eines Kalziumspiegels über dem ULN-Bereich, bestätigt durch wiederholte Fastentests beim Screening.</p> <p>27. Vorgeschichte mit oder Vorliegen einer aktiven Malignität (mit oder ohne systemische Chemotherapie) (außer behandeltem Basalkarzinom der Haut, dies ist kein Ausschlusskriterium).</p> <p>28. Vorgeschichte von Selbstmordversuchen und/oder eine Vorgeschichte oder Vorliegen bekannter schwere psychiatrische Störungen, die nicht gut kontrolliert wurden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie.</p> <p>Die Studie wurde an 101 Studienzentren in den USA (einschließlich Puerto Rico) und Kanada durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																									
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Screening</u></p> <p>Nachdem die Eignung während der Screening-Phase auf der Grundlage von mindestens zwei vollständigen Menstruationszyklen bestätigt wurde, wurden die Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 einem der drei Behandlungsarme zugeteilt. Die Screening-Phase konnte bis zu 3 Monate andauern: Während der Screening-Phase war eine Behandlung mit der Studienmedikation nicht vorgesehen.</p> <p><u>Behandlung</u></p> <p>Entsprechend der Ihnen zugeteilten Behandlungsgruppe erhielten die Patientinnen einmal täglich die folgende Studienmedikation zur oralen Einnahme:</p> <table border="1" data-bbox="678 705 1380 1283"> <thead> <tr> <th data-bbox="678 705 847 772">Behandlungs-arm</th> <th colspan="4" data-bbox="847 705 1380 772">Tägliche Dosierung Tag 1 bis Monat 6</th> </tr> <tr> <th data-bbox="678 772 847 840"></th> <th data-bbox="847 772 986 840">Linzagolix</th> <th data-bbox="986 772 1110 840">Placebo Linzagolix</th> <th data-bbox="1110 772 1270 840">ABT</th> <th data-bbox="1270 772 1380 840">Placebo ABT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="678 840 847 943">75 mg</td> <td data-bbox="847 840 986 943">1x 75 mg Linzagolix Tablette</td> <td data-bbox="986 840 1110 943">1x 200 mg Placebo Tablette</td> <td data-bbox="1110 840 1270 943">-</td> <td data-bbox="1270 840 1380 943">1x Placebo Kapsel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 943 847 1046">200 mg + ABT</td> <td data-bbox="847 943 986 1046">1x 200 mg Linzagolix Tablette</td> <td data-bbox="986 943 1110 1046">1x 75 mg Placebo Tablette</td> <td data-bbox="1110 943 1270 1046">1x E2 1,0 mg/ NETA 0,5 mg Kapsel</td> <td data-bbox="1270 943 1380 1046">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 1046 847 1283">Placebo</td> <td data-bbox="847 1046 986 1283">-</td> <td data-bbox="986 1046 1110 1283">1x 75 mg Placebo Tablette und 1x 200 mg Placebo Tablette</td> <td data-bbox="1110 1046 1270 1283">-</td> <td data-bbox="1270 1046 1380 1283">1x Placebo Kapsel</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Behandlungsphase dauerte 6 Monate.</p> <p>Geeignete Patientinnen, die den 6-monatigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, konnten an einer separaten Verlängerungsstudie (EDELWEISS 5) für weitere 6 Monate mit aktiver Behandlung (ohne Placebo-Kontrolle) teilnehmen. In dieser Verlängerungsstudie wurden die Patientinnen, die zuvor ein Placebo erhielten, nach dem Zufallsprinzip auf eine der beiden aktiven Behandlungen umgestellt (75 mg allein oder 200 mg + ABT). Patientinnen, die eine aktive Behandlung erhalten hatten, wurden damit weiterbehandelt.</p>	Behandlungs-arm	Tägliche Dosierung Tag 1 bis Monat 6					Linzagolix	Placebo Linzagolix	ABT	Placebo ABT	75 mg	1x 75 mg Linzagolix Tablette	1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel	200 mg + ABT	1x 200 mg Linzagolix Tablette	1x 75 mg Placebo Tablette	1x E2 1,0 mg/ NETA 0,5 mg Kapsel	-	Placebo	-	1x 75 mg Placebo Tablette und 1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel
Behandlungs-arm	Tägliche Dosierung Tag 1 bis Monat 6																										
	Linzagolix	Placebo Linzagolix	ABT	Placebo ABT																							
75 mg	1x 75 mg Linzagolix Tablette	1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel																							
200 mg + ABT	1x 200 mg Linzagolix Tablette	1x 75 mg Placebo Tablette	1x E2 1,0 mg/ NETA 0,5 mg Kapsel	-																							
Placebo	-	1x 75 mg Placebo Tablette und 1x 200 mg Placebo Tablette	-	1x Placebo Kapsel																							
6	Zielkriterien																										
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.</p>	<p><u>Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie wurden die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte nicht ausgewertet. Im Folgenden werden die ursprünglich geplanten Analysen gelistet.</u></p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</i></p> <p>Die beiden co-primären zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunkte sind eine klinisch bedeutsame Verringerung von der Baseline zu den letzten 28 Tagen vor der Visite in Monat 3 (der</p>																									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>4-Wochen-Zeitraum vor der Visite in Monat 3) oder, für Patientinnen die vor der Visite in Monat 3 die randomisierte Behandlung abgebrochen haben, zu den letzten 28 Tagen der randomisierten Behandlung in der durchschnittlich täglichen Bewertung von 1) Dysmenorrhoe und 2) nicht-menstruellen Beckenschmerzen gemessen auf einer VRS unter Verwendung des eDiarys bei gleichzeitiger stabiler oder geringerer Anwendung von Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen.</p> <p><i>Gewichtete sekundäre Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline zu Monat 6 in Dysmenorrhoe (VRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 6 der nicht-menstruellen Beckenschmerzen (VRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 6 in Dyschezie (NRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 6 im Gesamtbeckenschmerz (NRS) • Veränderung von Baseline zu Monat 6 in der Einschränkung durch Schmerzen alltägliche Aktivitäten durchführen zu können, gemessen anhand der Schmerzdimension des EHP-30 Fragebogens • Veränderung von Baseline zu Monat 6 in Dyspareunie (VRS) • Keine Verwendung von Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums zu Monat 6 • Keine Verwendung von Opiaten für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums zu Monat 6 <p><i>Zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch bedeutsame Verringerung von Dysmenorrhoe und nicht-menstruellen Beckenschmerzen bei planmäßigen Visiten ausgenommen der Visite für Monat 3 • Veränderung des Mittelwerts der Beckenschmerzen für Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen und Gesamtbeckenschmerz während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels NRS und VRS • Veränderung der Anzahl der Tage mit mäßigen bis starken Beckenschmerzen in den vorangegangenen 4 Wochen von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels VRS • Veränderung des Mittelwerts für die schlimmsten Schmerzen im Beckenbereich definiert als Mittelwert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der 5 höchsten täglichen Schmerzwerte, die während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums berichtet wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite, bewertet mittels NRS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Mittelwerts der täglichen Dyspareunie-Werte, die während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auf der Dyspareunie-VRS angegeben wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung des Mittelwerts der täglichen Dyschezie-Werte, die während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auf der Dyschezie-VRS angegeben wurden, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Einnahme von Nicht-Opioiden, Opioiden und kombinierten Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auf der Grundlage der Tablettenzählung im eDiary, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung des Verbrauchs von Opioid-Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen, wie im eDiary während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums angegeben, basierend auf dem MME, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage mit Analgetika-Konsum (einschließlich aller Klassen) für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen Opioid-Analgetika für Endometriose-assoziierte Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums eingenommen wurden, wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage ohne Beckenschmerzen (bewertet anhand des VRS) während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Fähigkeit zur Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums, wie im eDiary bewertet (NRS für tägliche Funktionen), von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen keine Schwierigkeiten bei der Verrichtung täglicher Aktivitäten aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums auftraten, wie im eDiary bewertet (NRS für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tägliche Funktionen), von Baseline zu jeder planmäßigen Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen Dyspareunie während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums ein Problem darstellte (einschließlich der Tage, an denen der Geschlechtsverkehr aufgrund der Erwartung von Schmerzen vermieden wurde), bewertet mit der Dyspareunie-VRS, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen der Geschlechtsverkehr aufgrund der Erwartung von Schmerzen während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums vermieden wurde, gemessen an der Dyspareunie-VRS, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage mit Uterusblutungen (einschließlich Schmierblutungen) während des vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraums wie im eDiary erfasst, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen im vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraum aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen die Schule oder Arbeit versäumt wurde, wie im eDiary angegeben, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Anzahl der Tage, an denen die Patientin aufgrund von Endometriose-assoziierten Schmerzen im vorangegangenen 4-Wochen-Zeitraum ins Bett gehen oder sich hinlegen musste, wie im eDiary angegeben, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung in den Dimensionen Schmerz, Kontrolle und Ohnmacht, emotionales Wohlbefinden, soziale Unterstützung, Selbstbild und dem modularen Fragebogen zur sexuellen Beziehung des EHP-30 Fragebogens, von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Veränderung der Ergebnisse des HRPQ von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Anzahl der studienfremden Endometriose-bedingten Arztbesuche, Anzahl der Krankenhaustage und Art der durchgeführten Eingriffe basierend auf dem HRUQ bei jeder planmäßigen Visite • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im PSIQ/SSIQ • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im PROMIS Fatigue – Short Form 6a • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im EQ-5D-5L Fragebogen • Ansprechen bei jeder planmäßigen Visite gemäß dem PGIC (und PPGIC)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline zu jeder planmäßigen Visite im mPGIS <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der mittels DXA gemessenen Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und des Oberschenkelhalses sowie der Gesamthüfte von Baseline zu jeder planmäßigen Visite • Auftreten und Schweregrad von TEAEs • Häufigkeit und Schweregrad von hypoöstrogenen TEAEs (Hitzewallungen) • Zeit bis zur ersten Menstruation nach der Behandlung • Veränderungen der klinischen Laborwerte (Hämatologie, Biochemie, Gerinnungsparameter, Hormone, Lipide und Urinanalyse) von zu jeder planmäßigen Visite • Pathologische Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut zur Baseline, bewertet durch die Histologie von Endometrium-Biopsien • Veränderungen von Baseline zu jeder planmäßigen Visite in anderen Sicherheitsparametern, einschließlich Gewicht, Vitalparameter, EKG, gynäkologische Untersuchungen und Dicke der Gebärmutter Schleimhaut
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Siehe Protokoll-Änderungen</p> <p>Studienbeginn war der 23. Mai 2019. Protokolländerung 1 erfolgte am 28. März 2019 und somit vor Studienbeginn. Änderungen mit Einfluss auf die Zielkriterien nach Studienbeginn erfolgten in der Protokolländerung 3 am 31. August 2020.</p> <p>Protokolländerung 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der dPGIS-Frage sowie der Fragen „Ereignis abgesagt“ und „Schlafprobleme“. • Hinzufügen von monatlichen Fragen zum Schweregrad, verwendet als separate Anker speziell für Dysmenorrhoe, nicht-menstruelle Beckenschmerzen, Gesamtbeckenschmerz, Schwierigkeiten bei der Verrichtung täglicher Aktivitäten, Dyschezie und Dyspareunie, um eine bedeutsame Veränderung der Punktzahl innerhalb einer Patientin („<i>within-patient score change</i>“) in dem entsprechenden Instrument zu bestimmen. • Aufhebung der 1-Punkt-Responder-Schwelle für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. • Hinzufügen der Liste der Items, die den Schmerzauswirkungsbereich des EHP-30 Fragebogens enthalten. • Klärung der Definition von Respondern/Non-Respondern für die co-primären Endpunkte. • Geringfügige Aktualisierungen, um die Konsistenz des gesamten Protokolls in Bezug auf die Formulierung der co-primären und sekundären Ziele, Endpunkte und Analysen sicherzustellen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, wie der „Baseline-Mittelwert“ für jede Visite zu berechnen ist, und Klärung wie mit fehlenden Daten umzugehen ist.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Stichprobe für diese Studie beinhaltete 150 Studienteilnehmerinnen pro Behandlungsarm (450 Studienteilnehmerinnen insgesamt) um eine Power von über 95 % für die Widerlegung der Nullhypothese für beide co-primären Endpunkte sowie eine Power von 85 % für die Widerlegung der Nullhypothesen der gewichteten sekundären Endpunkte zu generieren. Es wurde ein zweiseitiger Typ-I-Fehler von 0,05 benutzt. Aufgrund von zwei Vergleichen von Linzagolix gegen Placebo wurden Bonferroni-korrigierte p-Werte berechnet (rohe p-Werte wurden mit 2 multipliziert, bevor sie mit 0,05 verglichen wurden).</p> <p>Die geplante Stichprobengröße berücksichtigt die hierarchische Prüfung der gewichteten sekundären sowie der co-primären Endpunkte. Die Annahmen für die Berechnung der Stichprobe basieren auf Analysen der klinisch bedeutsamen Schmerzreduktion bei gleichbleibendem oder verringertem Einsatz von Analgetika aus der Phase 2b EDELWEISS 1 Studie.</p> <p>Bei den Werten für die Stichprobenberechnung wurde davon ausgegangen, dass es sich um durchschnittliche Werte handelt bei welchen auch mögliche frühe Studienabbrüche berücksichtigt wurden. Aus diesem Grund musste keine zusätzliche Bereinigung hinsichtlich Studienabbrecherinnen vorgenommen werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Die Patientinnen wurden darüber informiert, dass sie das Recht hatten, jederzeit aus der Studie auszusteigen, ohne dass dadurch ihre medizinische Versorgung beeinträchtigt werden würde, und dass sie nicht verpflichtet waren, ihre Gründe anzugeben. Der Prüfarzt konnte eine Patientin jederzeit aus der Studie ausschließen, wenn er der Ansicht war, dass dies in ihrem besten Interesse lag. Darüber hinaus konnte der Sponsor beschließen, die Studie aus Sicherheits-, ethischen, Compliance- oder anderen Gründen vorübergehend oder endgültig abzubrechen. In diesem Fall konnte die Teilnahme der Patientin vorzeitig beendet werden, ohne dass sie um ihre Zustimmung gebeten wurde.</p> <p>Die Teilnahme einer Patientin konnte aus den folgenden Gründen abgebrochen werden:</p> <p><i>Unerwünschtes Ereignis:</i></p> <p>Dazu gehörten klinisch bedeutsame neue oder sich verschlechternde bestehende Zustände, die vom Prüfer beurteilt werden und im eCRF-Formular für unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Wunsch der Patientin:</i></p> <p>Dazu gehörten der Widerruf der Einwilligung, der Umzug der Patientin, Terminkonflikte usw. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular zu vermerken.</p> <p><i>Protokollverstoß:</i></p> <p>Dazu gehörten schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll, die die Sicherheit des Prüfungsteilnehmers beeinträchtigen könnten. Die Einzelheiten waren im eCRF-Ausgangsformular anzugeben.</p> <p><i>Lost to follow-up:</i></p> <p>Die Bemühungen zur Kontaktaufnahme mit der Patientin (zwei Telefonanrufe und ein Einschreiben mit Rückschein) waren im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars zu dokumentieren.</p> <p><i>Schwangerschaft:</i></p> <p>Patientinnen, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und während des Behandlungszeitraums schwanger wurden, mussten sofort die Behandlung abbrechen. Schwangerschaften, die der Studienbehandlung ausgesetzt waren und bis zum Monat 3 der Follow-up-Behandlung eingetreten sind (oder bis zu 4 Wochen nach Abbruch der Behandlung im Falle eines vorzeitigen Abbruchs), waren hinsichtlich der Schwangerschaft und der Neugeborenen bei der Geburt weiter zu verfolgen. Jede Schwangerschaft war mit dem Schwangerschaftsüberwachungsformular zu melden.</p> <p><i>Sonstige:</i></p> <p>Dieser Grund sollte nur verwendet werden, wenn der Grund für den Abbruch nicht durch eine andere Kategorie besser beschrieben wurde. Einzelheiten sollten im Kommentarteil des eCRF-Ausgangsformulars angegeben werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet und die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten Länge eingeteilt.</p> <p>Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines IWRS einer der drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 ohne Stratifizierung zugeteilt.</p> <p>Patientinnen, die an der Verlängerungsphase teilnahmen und zuvor der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt waren, wurden bei der Visite in Monat 6 neu randomisiert und erhielten entweder Linzagolix 75 mg oder Linzagolix 200 mg + ABT in einem Verhältnis von 1:1. Patientinnen, die an der Verlängerungsphase teilnahmen und einem Behandlungsarm mit Linzagolix zugeteilt waren, erhielten weiterhin die gleiche Dosierung, die sie am Ende von Monat 6 eingenommen hatten und wurden einer Dummy-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung unterzogen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS mittels permutierter Blöcke auf die drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 ohne Stratifizierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet und die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten Länge eingeteilt.</p> <p>Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralen IWRS einer der drei Studienarme im Verhältnis 1:1:1 ohne Stratifizierung zugeteilt.</p> <p>Patientinnen, die an der Verlängerungsphase teilnahmen und zuvor der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt waren, wurden bei der Visite in Monat 6 neu randomisiert und erhielten entweder Linzagolix 75 mg oder Linzagolix 200 mg + ABT in einem Verhältnis von 1:1. Patientinnen, die an der Verlängerungsphase teilnahmen und einem Behandlungsarm mit Linzagolix zugeteilt waren, erhielten weiterhin die gleiche Dosierung, die sie am Ende von Monat 6 eingenommen hatten und wurden einer Dummy-Randomisierung unterzogen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.</p> <p>Linzagolix bzw. Placebo wurden in monatlichen Behandlungskits geliefert, die auf die gleiche Weise verpackt, beschriftet und verabreicht wurden, um die verblindete Durchführung der Studie aufrechtzuerhalten. ABT bzw. Placebo wurden in dreimonatigen Kits geliefert, die auf die gleiche Weise verpackt, beschriftet und verabreicht wurden, um die verblindete Durchführung der Studie aufrechtzuerhalten. Jedes Behandlungskit wurde mit einer eindeutigen Kit-Nummer versehen. Die Nummern der Behandlungskits wurden über das IWRS bereitgestellt.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei aufbewahrt, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und den Umgang mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis die Studiendatenbank geschlossen war und die Verblindung aufgehoben werden konnte.</p> <p>Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um eine vollständige Verblindung des Prüfarztes, der Patientin und des Studienpersonals des Sponsors zu gewährleisten. Individuelle E2-, SHBG-, P4-, LH-, Knochenmarker-Werte und PK-Daten wurden ihnen nicht mitgeteilt.</p> <p>Die eDiary-Blutungsdaten nach der Randomisierung wurden dem Prüfarzt, dem Operationsteam und dem Studienpersonal des Sponsors nicht mitgeteilt.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Die Randomisierung erfolgte anhand einer computergenerierten Liste. Die Behandlungszuweisungen wurden über das IWRS gemäß der Randomisierungsliste vorgenommen. Den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Patientinnen wurden über das IWRS eine Randomisierungsnummer und Behandlungskitnummern zugewiesen. Die den Patientinnen zugewiesene Randomisierungsnummer ermöglichte es jedem nicht verblindeten Studienpersonal, die Behandlungsgruppe zu identifizieren, in die die Patientin randomisiert wurde.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei aufbewahrt, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und den Umgang mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis die Studiendatenbank geschlossen war und die Verblindung aufgehoben werden konnte.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.</p> <p>Die Randomisierungsliste wurde in einer Computerdatei gespeichert, zu der nur das vorgesehene Personal Zugang hatte, einschließlich derjenigen, die für die Etikettierung und der Verteilung mit den Studienmedikamenten verantwortlich waren, bis die Studiendatenbank geschlossen und die Verblindung aufgehoben werden konnte.</p> <p>Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um eine vollständige Verblindung des Prüfers, der Patientin und des Studienpersonals des Sponsors zu gewährleisten.</p> <p>Eine vollständige unverblindete Analyse war geplant, nachdem alle Patientinnen den Behandlungszeitraum (Monat 6) abgeschlossen hatten. Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie wurde nur eine Zusammenfassung und ein Bericht der Daten mit unverblindeten Behandlungen durchgeführt.</p> <p>Die Verblindung durfte nur in Notfällen unterbrochen werden, wenn die Kenntnis des Prüfpräparats für die klinische Behandlung der Patientin unerlässlich war. Der Prüfarzt konnte die Verblindung einer Patientin mit Hilfe des IWRS unterbrechen, dass eine sofortige Entblindung ermöglichte. Im Zweifelsfall sollte der Prüfarzt den Sponsor kontaktieren, bevor er die Verblindung aufhob, um zu klären, ob eine Notfallentblindung erforderlich war. Im Falle eines Code-Bruchs musste der Prüfarzt den Sponsor sofort informieren, ohne den Code dem Studienpersonal des Sponsors oder dem gesamten Studienteam preiszugeben. In der Studie gab es keine Fälle, in denen eine vorzeitige Entblindung durchgeführt werden musste. Nach der vorzeitigen Beendigung der Studien (Haupt- und Erweiterungsstudie) sollte die Entblindung aller Patientinnen, für die Haupt- und die Erweiterungsstudie zur gleichen Zeit erfolgen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Placebo-Präparate wurden sowohl für das Prüfpräparat (Linzagolix) als auch für die ABT (E2/NETA) verwendet. Die beiden Dosierungen von Linzagolix (75 mg runde Tablette und 200 mg längliche Tablette) oder das entsprechende Placebo wurden als Filmtabletten zur oralen Verabreichung bereitgestellt. ABT oder das entsprechende Placebo wurden als Kapseln zur oralen Verabreichung bereitgestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Placebo-Tabletten (passend zu Linzagolix) und -Kapseln (passend zu E2/NETA) sahen genauso aus wie die entsprechenden wirkstoffhaltigen Darreichungsformen und waren auf die gleiche Weise verpackt; aus der Verpackung und Beschriftung ging nicht hervor, ob eine Packung Wirkstoff oder Placebo enthielt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie und unzureichenden Anzahl randomisierter Studienteilnehmerinnen, wurden weder die co-primären noch sekundären Wirksamkeitsendpunkte ausgewertet. Sicherheitsdaten, die bis zu einer Visite eines frühzeitigen Studienabbruchs oder einer ungeplanten Visite erfasst wurden, wurden mit den theoretischen Visiten verglichen, um die Daten einer Visite zuzuordnen.</p> <p>Für kontinuierliche Daten und gegebenenfalls für geordnete Daten wurden die Anzahl der nicht fehlenden Beobachtungen, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, das erste und dritte Quartil, das Minimum und das Maximum berechnet, gegebenenfalls auch für die Veränderung gegenüber der Baseline. Der Mittelwert für die Baseline wurde für alle Patientinnen auf Grundlage des SAF berechnet.</p> <p>Für die Knochenmineraldichte wurde außerdem für jede Visite ein Baseline-Mittelwert berechnet, wobei die Baseline-Daten für die Subgruppe der Patientinnen verwendet wurden, die an dieser Visite teilgenommen hatten, sodass dieselben Patientinnen zum Mittelwert für die Visite und zum Mittelwert für die entsprechenden Baseline-Werte beitrugen. Die zusammenfassenden Statistiken basierten in erster Linie auf nicht fehlenden Werten. Für geordnete kategoriale Daten und nominale Daten wurden absolute Zählungen und relative Häufigkeiten (in Prozent) berechnet.</p> <p>Rohdaten und abgeleitete Daten wurden aufgelistet.</p> <p>Es wurden allgemein keine fehlende Datenpunkte aufgrund von Rücktritten, Studienabbruch oder loss to follow-up ersetzt.</p> <p>Es wurden keine Post-hoc-Analysen durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es waren keine Subgruppenanalysen oder Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie und unzureichenden Anzahl randomisierter Studienteilnehmerinnen, wurden weder die co-primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkte noch Pharmakokinetik-Analysen ausgewertet. Wirksamkeits- und Pharmakokinetik-Daten wurden ausschließlich tabellarisch dargestellt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 85 randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 28 • Linzagolix 75 mg: n = 28 • Linzagolix 200 mg + ABT: n = 29 <p>b) n = 84 behandelt (SAF)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 27 • Linzagolix 75 mg: n = 28 • Linzagolix 200 mg + ABT: n = 29 <p>c) n = 84 primäre Auswertungspopulation (SAF)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 27 • Linzagolix 75 mg: n = 28 • Linzagolix 200 mg + ABT: n = 29
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen nach Randomisierung bis Tag 1,</p> <p><i>Placebo</i>, n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzung n = 1 <p><i>Linzagolix 75 mg</i>, n = 0</p> <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 0</p> <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen von Tag 1 bis Monat 3</p> <p><i>Placebo</i>, n = 11</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 3 • Wunsch der Patientin n = 2 • Protokollverletzung n = 1 • Beendigung der Studie n = 5 <p><i>Linzagolix 75 mg</i>, n = 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Wunsch der Patientin n = 1 • Beendigung der Studie n = 3 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 2 • Wunsch der Patientin n = 3 • Protokollverletzung n = 1 • Beendigung der Studie n = 6 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen zwischen Monat 3 und Monat 6,</p> <p><i>Placebo</i>, n = 7</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 2 • Beendigung der Studie n = 5 <p><i>Linzagolix 75 mg</i>, n = 8</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 1 • Beendigung der Studie n = 7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beendigung der Studie n = 4 <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten ggf. mit Angabe von Gründen in der Nachbeobachtungsperiode,</p> <p><i>Placebo</i>, n = 0</p> <p><i>Linzagolix 75 mg</i>, n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sonstige n = 1 <p><i>Linzagolix 200 mg + ABT</i>, n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch der Patientin n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Hauptanalyse sollte nach 6 Monaten Behandlung durchgeführt werden. Aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie sowie einer unzureichenden Anzahl randomisierter Studienteilnehmerinnen wurden die Wirksamkeitsanalysen nicht durchgeführt.</p> <p>Die Studie sollte 15 Monate dauern: 3 Monate Screening, 6 Monate Behandlung und 6 Monate Nachbeobachtung (wobei ein Monat als 28 Tage/4 Wochen definiert war). Eine Auswaschphase ist von der angegebenen Studiendauer exkludiert.</p> <p>Datum des Studienbeginns: 23. Mai 2019</p> <p>Datum der Beendigung der Studie: 16. Februar 2021</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da das Screening und die Aufnahme in die Studie durch die COVID-19-Pandemie und durch Veränderungen in der Diagnose und Behandlung von Frauen mit Endometriose erheblich beeinträchtigt wurden, u. a. durch einen geringeren Einsatz von diagnostischen Operationen, einem Aufnahmekriterium für die Studie. Die Studienzentren wurden am 11 Januar 2021 über den frühzeitigen Studienabbruch informiert.</p>

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ABT: Add-back-Therapie; ALT: Alanin-Aminotransferase ; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; bzgl.: bezüglich; bzw.: beziehungsweise; ClinRO: Berichtetes klinisches Ergebnis; cm: Zentimeter; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; C-SSRS: *Columbia-suicide severity rating scale*; CYP: Cytochrom P450; d.h.: das heißt; dPGIS: *Daily Patient Global Impression of Severity*; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; E2: Estradiol; eCRF: *electronic Case Report Form*; eDiary: elektronisches Tagebuch; EHP-30: Endometriose Gesundheitsprofil-30; EKG: Elektrokardiogramm; ePRO: *Electronic patient reported outcome*; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level; etc.: et cetera; FAS: *Full Analysis Set*; FDA: *Food and Drug Administration*; FSH: Follikel stimulierendes Hormon; GGT: GammaGlutamyl-Transpeptidase; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HRPQ: *Health related productivity questionnaire*; HRUQ: *Health resource utilization questionnaire*; IUP: Intrauterinpressar; IWRS: *Interactive Web Response System*; kg: Kilogramm; kg/m²: Kilogramm pro Quadratmeter; LH: Luteinisierendes Hormon; mB&B: Modifizierte Biberoglu & Behrman (Fragebogen); mg: Milligramm; MME: Morphin-Milligramm-Äquivalent; mPGIS: *Monthly Patient Global Impression of Severity*; ms: Millisekunde; n: Anzahl; N: Anzahl an Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; Nr.: Nummer; NRS: Numerische Bewertungsskala; P4: Progesteron; PAP: Papanicolaou-Abstrich; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; PGIS: *Patient Global Impression of Severity*; pH: *potential of hydrogen*; PK: Pharmakokinetik; PPGIC: *Post-treatment Patient Global Impression of Change*; PROMIS: *Patient Reported*

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<i>Outcomes Measurement Information System (Fatgue short form); P/SSIQ: Physiscian / Subject surgery intention question; QTcF: QT-Zeit korrigiert mit Fridericia-Formel; SAF: Safety Analysis Set; SAP: Statistical Analysis Plan; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; TEAE: Treatment-emergent Adverse Event; TVUS: Transvaginaler Ultraschall; u.a.: unter anderem; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VRS: verbale Bewertungsskala; z.B.: zum Beispiel.</i>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

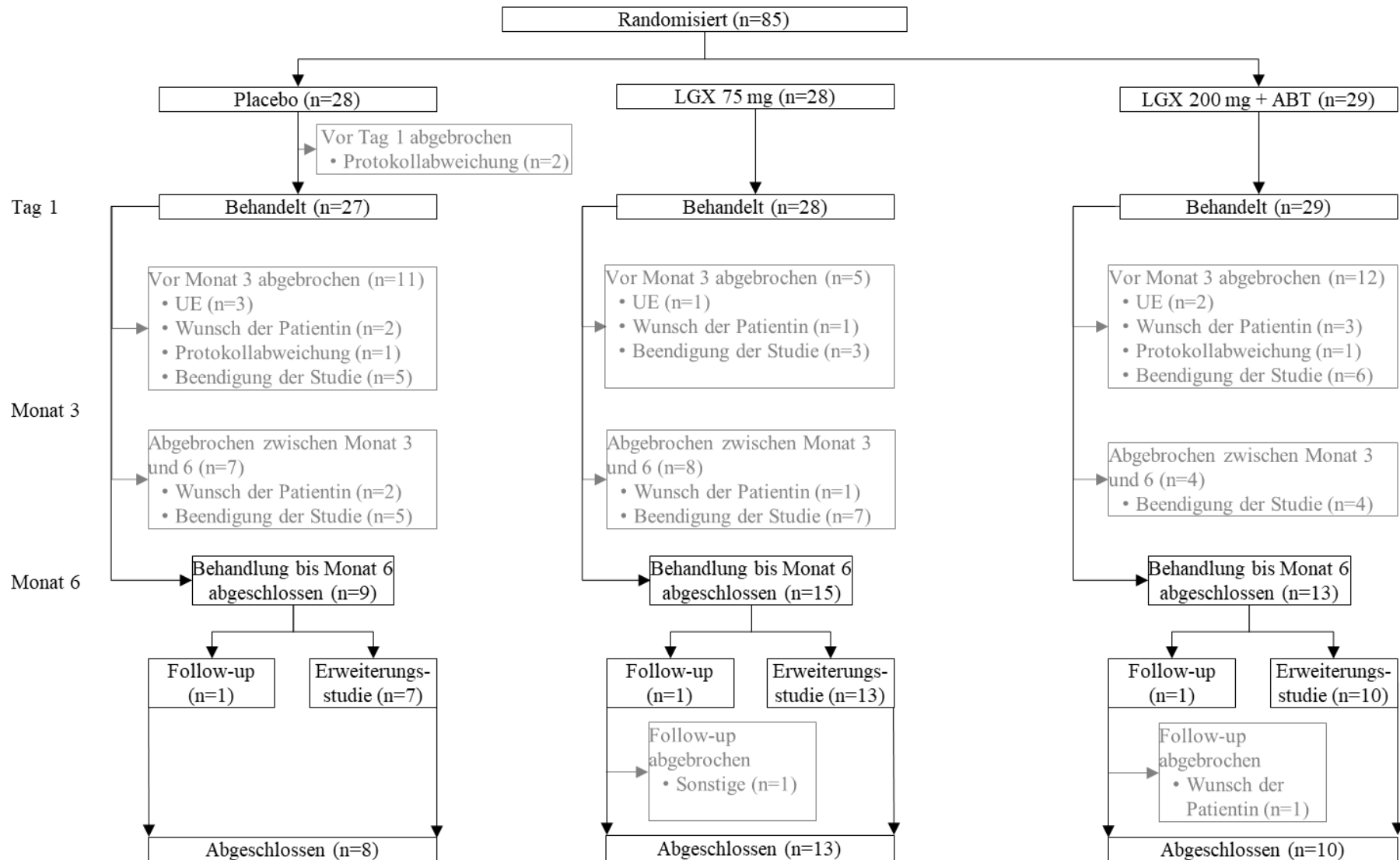


Abbildung 4-11: Flow-Chart der Studie EDELWEISS 2

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EDELWEISS 3, EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2

Studie: EDELWEISS 3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie EDELWEISS 3 (8)	A
Statistischer Analyseplan der Studie EDELWEISS 3 (6)	B
Studienbericht der Studie EDELWEISS 3 (2)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie.
(A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet und die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten Länge eingeteilt. Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralisierten IWRS einer der drei Studienarme im Verhältnis 1:1:1 ohne Stratifizierung zugeteilt.
(A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über ein zentrales IWRS. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

(A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Patientinnen waren verblindet.

(A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

(A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

(A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Sie entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Die Zuteilung der Patientinnen erfolgte mittels IWRS anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifikation des SAP und Studienprotokolls ausgewertet. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte, die einen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial liefern würden, vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie EDELWEISS 3 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Reduktion der Dysmenorrhoe****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Dysmenorrhoe*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen,

vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dysmenorrhoe* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen

(N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-blindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Dyschezie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Dyschezie* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G--BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Dyschezie*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion der Dyschezie* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dyschezie* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Dyspareunie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Dyspareunie* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Dyspareunie*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-blindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion der Dyspareunie* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen,

vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dyspareunie* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dyspareunie* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *EHP 30 (Schmerzdomäne)* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des

G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *EHP 30 Fragebogen (Schmerzdomäne)*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *EHP 30 (Schmerzdomäne)* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EHP 30 (Schmerzdomäne)* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: PGI Fragebogen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *PGI Fragebogen* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *PGI Fragebogen*, der Endpunkt wurde anhand objektiver und valider Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *PGI Fragebogen* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PGI Fragebogen* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: PROMIS Fatigue – Short Form 6a**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen

(N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *PROMIS Fatigue – Short Form 6a*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: PSIQ/SSIQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *PSIQ/SSIQ* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *PSIQ/SSIQ*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *PSIQ/SSIQ* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PSIQ/SSIQ* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des

G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *EQ-5D VAS*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Bewerkestellung von Aktivitäten des Alltags**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Bewerkestellung von Aktivitäten des Alltags* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Bewerkestellung von Aktivitäten des Alltags*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen

(N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Produktivität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das FAS aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Produktivität*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* wurde gemäß SAP im FAS ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Produktivität* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das SAF aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in

Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-blindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Knochenmineraldichte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Insgesamt wurden 486 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmerinnen, die in die Linzagolix 75 mg-Gruppe randomisiert wurden und vor Tag 1 (d. h. vor der ersten Dosierung) die Studie abbrachen, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das SAF aufgenommen (N = 484). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.

Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 3 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Studie: EDELWEISS 6**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie EDELWEISS 6 (9)	A
Statistischer Analyseplan der Studie EDELWEISS 6 (5)	B
Studienbericht der Studie EDELWEISS 6 (3)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie.
(A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patientinnen, welche in der Hauptstudie ein Placebo bekommen hatten, wurden im Verhältnis 1:1 einer der zwei Behandlungsgruppen gemäß des Randomisierungsplans der Hauptstudie zugeteilt. Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten Länge eingeteilt. Patientinnen, die in der Hauptstudie eine aktive Behandlung erhalten hatten, führten diese fort. Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS.
(A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über ein zentrales IWRS. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.
(A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Patientinnen waren verblindet.
(A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.
(A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
(A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Sie entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Die Zuteilung der Patientinnen erfolgte mittels IWRS anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß SAP im TEAS bzw. ESAF ausgewertet. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte, die einen Anhaltspunkt für ein hohes Verzerrungspotenzial liefern würden, vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie EDELWEISS 6 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Reduktion der Dysmenorrhoe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Dysmenorrhoe*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion der Dysmenorrhoe* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dysmenorrhoe* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag

keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion nicht-menstrueller Beckenschmerzen* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion des Gesamtbeckenschmerzes* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Dyschezie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Dyschezie* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Dyschezie*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.

Der Endpunkt *Reduktion der Dyschezie* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dyschezie* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Dyspareunie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Dyspareunie* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Dyspareunie*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion der Dyspareunie* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die

auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Dyspareunie* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: EHP-30 Fragebogen (Schmerzdomäne)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß

Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Tage mit uterinen Blutungen* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: PGI Fragebogen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *PGI Fragebogen* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *PGI Fragebogen*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *PGI Fragebogen* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PGI Fragebogen* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: PROMIS Fatigue – Short Form 6a**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des

G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *PGI Fragebogen*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PROMIS Fatigue – Short Form 6a* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: PSIQ/SSIQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *PSIQ/SSIQ* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *PSIQ/SSIQ*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *PSIQ/SSIQ* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PSIQ/SSIQ* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F

entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *EQ-5D VAS*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EQ-5D VAS* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Bewerkstelligung von Aktivitäten des Alltags*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Bewerkstellung von Aktivitäten des Alltags* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS

aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).

(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.

(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EHP-30 Fragebogen (Funktionsdomänen)* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Produktivität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von drei Studienteilnehmerinnen, die nach 6 Monaten ein Abbruchkriterium erfüllten, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das TEAS aufgenommen (N = 353). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Produktivität*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Gesundheitsbezogene Produktivität* wurde gemäß SAP im TEAS ausgewertet. Das TEAS umfasste alle Patientinnen aus der Hauptstudie, die an der Erweiterungsstudie teilgenommen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Produktivität* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.

(A, B, C)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im ESAF ausgewertet. Das ESAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Es wurden alle randomisierten Patientinnen in das ESAF aufgenommen (N = 356). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im ESAF ausgewertet. Das ESAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Knochenmineraldichte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im ESAF ausgewertet. Das ESAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Insgesamt wurden 356 Patientinnen randomisiert. Es wurden alle randomisierten Patientinnen in das ESAF aufgenommen (N = 356). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im ESAF ausgewertet. Das ESAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird daher in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 6 als niedrig eingestuft.
(A, B, C)

Studie: EDELWEISS 2**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie EDELWEISS 2 (10)	A
Statistischer Analyseplan der Studie EDELWEISS 2 (7)	B
Studienbericht der Studie EDELWEISS 2 (4)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie EDELWEISS 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie.
(A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Randomisierung wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet und die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in permutierte Blöcke mit einer vorher festgelegten Länge eingeteilt. Die Patientinnen wurden mit Hilfe eines zentralisierten IWRS einer der drei Studienarme im Verhältnis 1:1:1 ohne Stratifizierung zugeteilt.
(A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über ein zentrales IWRS. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

(A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die Patientinnen waren verblindet.

(A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

(A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen und Registereinträgen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwar wurden nicht alle Endpunkte gemäß des ursprünglichen Studienprotokolls berichtet, jedoch ist dies auf die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund einer verzögerten und beeinträchtigten Rekrutierung aufgrund der COVID 19 Pandemie zurückzuführen.

(A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie EDELWEISS 2 liegen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Allerdings kam es in der Studie aufgrund der COVID-19 Pandemie zu einer beeinträchtigten und verzögerten Rekrutierung und einer vorzeitigen Beendigung der Studie.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Sie entspricht somit der Evidenzstufe Ib. Die Zuteilung der Patientinnen erfolgte mittels IWRS anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste entsprechend der zufälligen Behandlungszuordnung auf Basis permutierter Blöcke. Patientinnen und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Allerdings kam es in der Studie aufgrund der COVID-19-Pandemie zu einer beeinträchtigten und verzögerten Rekrutierung und einer vorzeitigen Beendigung der Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie EDELWEISS 2 wird daher in der Gesamtschau als hoch eingestuft.
(A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten

haben, gemäß ITT-Prinzip, d. h. gemäß ihrer randomisierten Zuteilung. Insgesamt wurden 85 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von einer Studienteilnehmerin, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurde und vor Tag 1 abbrach, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das SAF aufgenommen (N = 84). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.
Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige endpunktspezifische Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* wird aufgrund der beeinträchtigten und verzögerten Rekrutierung und einer vorzeitigen Beendigung der Studie, welche ein potentiell hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene, d. h. endpunktübergreifend, bedingen, in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 2 als hoch eingestuft.
(A, B, C)

Endpunkt: Reduktion der Knochenmineraldichte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.
(A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Insgesamt wurden 85 Patientinnen randomisiert. Mit Ausnahme von einer Studienteilnehmerin, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurde und vor Tag 1 abbrach, wurden alle anderen randomisierten Patientinnen in das SAF aufgenommen (N = 84). Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F entspricht dies keiner relevanten Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %).
(A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte*, der Endpunkt wurde anhand valider und adäquater Methoden erhoben und gemäß Präspezifizierung berichtet.
(A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
(A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EDELWEISS 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht.

Der Endpunkt *Reduktion der Knochenmineraldichte* wurde gemäß SAP im SAF ausgewertet. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung. Gemäß Vorgaben des G-BA in Anhang 4-F lag keine relevante Abweichung von der ITT-Population (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) vor. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige endpunktspezifische Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hinweisen, vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Reduktion der Knochenmineraldichte* wird aufgrund der beeinträchtigten und verzögerten Rekrutierung und einer vorzeitigen Beendigung der Studie, welche ein potentiell hohes Verzerrungspotential auf Studienebene, d. h. endpunktübergreifend, bedingen, in der Gesamtschau für die Studie EDELWEISS 2 als hoch eingestuft.

(A, B, C)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
