

# Linzagolix (Endometriose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-123

Version: 1.0

Stand: 12.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1952

DOI: 10.60584/A24-123

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Linzagolix (Endometriose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

16.12.2024

## Interne Projektnummer

A24-123

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-123>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linzagolix (Endometriose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-123>.

### **Schlagwörter**

Linzagolix, Endometriose, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Linzagolix, Endometriosis, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Marina Goddon
- Lars Beckmann
- Simone Heß
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Kristina Schaubert

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Linzagolix ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linzagolix gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.12.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des

G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

#### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.14</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix .....	I.5
Tabelle 3: Linzagolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix .....	I.7
Tabelle 5: Linzagolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linzagolix gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.12.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde; mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie <sup>b</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Dienogest</li><li>▪ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li><li>▪ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li><li>▪ Operativen Maßnahmen</li></ul>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Die hormonelle Add-back-Therapie besteht gemäß Fachinformation von Linzagolix aus Estradiol und Norethisteronacetat.  
c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in den Studienarmen angeboten werden.  
d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Linzagolix.

Tabelle 3: Linzagolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde; mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie <sup>b</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dienogest</li> <li>▪ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li> <li>▪ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li> <li>▪ Operativen Maßnahmen</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die hormonelle Add-back-Therapie besteht gemäß Fachinformation von Linzagolix aus Estradiol und Norethisteronacetat. c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in den Studienarmen angeboten werden. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Linzagolix

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde; mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie <sup>b</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dienogest</li> <li>▪ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li> <li>▪ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li> <li>▪ Operativen Maßnahmen</li> </ul>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die hormonelle Add-back-Therapie besteht gemäß Fachinformation von Linzagolix [2] aus Estradiol und Norethisteronacetat. c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in den Studienarmen angeboten werden. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Linzagolix (Stand zum 18.11.2024)
- bibliografische Recherche zu Linzagolix (letzte Suche am 30.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Linzagolix (letzte Suche am 06.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Linzagolix (nicht durchgeführt)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 30.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nicht durchgeführt)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Linzagolix (letzte Suche am 02.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Der pU stellt die Zulassungsstudien EDELWEISS 2 [3], EDELWEISS 3 [4,5] und EDELWEISS 6 (Erweiterungsstudie der Studie EDELWEISS 3) [6] supportiv zur Beschreibung des medizinischen Nutzens dar.

In den Studien EDELWEISS 2 und EDELWEISS 3 wurde Linzagolix (200 mg in Kombination mit einer Add-Back-Therapie sowie 75 mg) mit Placebo verglichen. In beiden Studien war während der gesamten Studienphase der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Behandlungsoptionen (siehe Tabelle 4) nicht erlaubt. Somit ist für Patientinnen unter Behandlung mit Placebo in den Studien EDELWEISS 2 und EDELWEISS 3 eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt. In der Erweiterungsstudie EDELWEISS 6 wurde Linzagolix in der Dosierung von 200 mg in Kombination mit einer Add-Back-Therapie mit Linzagolix in der Dosierung von 75 mg verglichen. Ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien EDELWEISS 2, EDELWEISS 3 sowie EDELWEISS 6, in Übereinstimmung mit dem pU, als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix beurteilt.

Da der pU keine geeignete Studie für den direkten Vergleich identifiziert hat, führt er eine Recherche zu Studien durch, die für indirekte Vergleiche von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über die potenziell relevanten Brückenkomparatoren Placebo und Linzagolix in der Dosierung von 75 mg infrage kommen können. Über seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU mehrere Studien, die einzelne in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannte Wirkstoffe mit Placebo oder Linzagolix in der Dosierung von 75 mg vergleichen. Diese Studien sieht der pU als nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit den Studien EDELWEISS 2, EDELWEISS 3 und / oder EDELWEISS 6 in der vorliegenden Fragestellung an und legt daher keinen indirekten Vergleich vor. Somit liegen für die vorliegende Bewertung weder Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien noch aus indirekten Vergleichen vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Linzagolix zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, liegen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Linzagolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Linzagolix im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Linzagolix – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde; mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie <sup>b</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie, möglicher Organdestruktionen sowie Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dienogest</li> <li>▪ GnRH-Analoga (Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin)</li> <li>▪ Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat</li> <li>▪ Operativen Maßnahmen</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die hormonelle Add-back-Therapie besteht gemäß Fachinformation von Linzagolix [2] aus Estradiol und Norethisteronacetat.</p> <p>c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in den Studienarmen angeboten werden.</p> <p>d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Theramex. Yselyt 100 mg Filmtabletten; Yselyt 200 mg Filmtabletten [online]. 11.2024 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Kissei Pharmaceutical. A Phase 3 Study to Confirm the Efficacy and Safety of Linzagolix to Treat Endometriosis-associated Pain [online]. 2024 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986944>.
4. Kissei Pharmaceutical. Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain [online]. 2024 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992846>.
5. Donnez J, Becker C, Taylor H 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): 1208-1221. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae076>.
6. Kissei Pharmaceutical. Extension to Study on Efficacy and Safety of Linzagolix for the Treatment of Endometriosis-associated Pain (EDELWEISS 6) [online]. 2024 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335591>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Linzagolix*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(linzagolix OR OBE-2109 OR KLH-2109) [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
linzagolix* OR OBE-2109 OR OBE2109 OR "OBE 2109" OR KLH-2109 OR KLH2109 OR "KLH 2109"

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

<b>Suchstrategie</b>
linzagolix, OBE-2109, OBE2109, KLH-2109, KLH2109 [Contain any of these terms]

## **I Anhang B    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Produktinformation von Yselyt<sup>®</sup> entnommen (Stand: November 2024). Das Arzneimittel Yselyt<sup>®</sup> enthält den GnRH-Rezeptorantagonisten Linzagolix.*

*Yselyt<sup>®</sup> (im folgenden „Linzagolix“) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde“.*

### **Dosierung und Art der Anwendung**

*Die Behandlung mit Linzagolix sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Endometriose erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.*

*Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung mit Linzagolix ausgeschlossen werden.*

*Linzagolix sollte vorzugsweise in der ersten Woche des Menstruationszyklus begonnen und kontinuierlich einmal täglich eingenommen werden.*

*Die empfohlene Dosis von Linzagolix beträgt:*

- *200 mg einmal täglich mit gleichzeitiger hormoneller Add-back-Therapie*

*Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund wird vor Beginn der Behandlung mit Linzagolix eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual X-Ray Absorptiometry, DXA-Scan) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

*Linzagolix kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Frauen ein DXA-Scan empfohlen, und danach ist eine kontinuierliche Überwachung der BMD (bone mineral density, BMD) erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

### **Versäumte Dosis**

*Wenn eine Dosis vergessen wurde, muss die Behandlung so bald wie möglich nachgeholt und dann am nächsten Tag zur gewohnten Zeit fortgesetzt werden.*

## **Besondere Patientengruppen**

### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Frauen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Linzagolix zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).*

### *Nierenfunktionsstörung*

*Verschreibenden Ärzten wird empfohlen, Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR = 60-89 ml/min; siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation) auf Nebenwirkungen zu überwachen, wenngleich keine Dosisanpassung erforderlich ist. Linzagolix sollte bei Frauen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR = 30-59 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).*

### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linzagolix bei Kindern unter 18 Jahren zur Behandlung von Endometriose ist nicht erwiesen.*

### *Art der Anwendung*

*Zum Einnehmen.*

*Linzagolix kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

*Die Dosis von 200 mg kann entweder als eine 200 mg-Tablette oder als zwei 100 mg-Tabletten eingenommen werden.*

## **Gegenanzeigen**

- *Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Schwangerschaft oder Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*
- *Bekannte Osteoporose*
- *Genitalblutungen unbekannter Ätiologie*

- *Bei gleichzeitiger Gabe von ABT sind die Gegenanzeigen im Zusammenhang mit ABT zu beachten*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Medizinische Untersuchung/Ärztliche Konsultation*

*Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Linzagolix muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) vorgenommen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) orientiert. Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen gemäß klinischer Standardpraxis durchzuführen.*

*Vor Einleitung der Behandlung mit Linzagolix müssen etwaige hormonelle Kontrazeptiva abgesetzt werden. Vor Gabe von Linzagolix oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Linzagolix ist eine bestehende Schwangerschaft auszuschließen.*

#### *Knochenmineraldichte*

*Bei einigen mit Linzagolix behandelten Frauen, die zu Beginn der Behandlung eine normale Knochenmineraldichte (BMD) aufwiesen, wurde ein Knochenschwund unterschiedlicher Ausprägung von > 3-8 % berichtet.*

*Der Nutzen und die Risiken von Linzagolix bei Patientinnen mit einer niedrig-traumatischen Fraktur in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund (wie z. B. chronischer Alkohol- und/oder Tabakkonsum, Osteoporose in der Familienanamnese und geringes Körpergewicht), einschließlich der Einnahme von Medikamenten, welche die BMD beeinflussen können (z. B. systemische Kortikosteroide, Antikonvulsiva), sollten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Es wird empfohlen, bei diesen Risikopatientinnen vor Beginn der Behandlung mit Linzagolix einen DXA-Scan durchzuführen.*

*Des Weiteren wird bei allen Frauen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr ein DXA-Scan empfohlen, um sicherzustellen, dass kein unerwünschter BMD-Verlust vorliegt. Danach wird eine BMD-Beurteilung bei der zur Behandlung der Endometriose relevanten Dosierung (Linzagolix 200 mg mit gleichzeitiger ABT) in einer Häufigkeit empfohlen, die vom behandelnden Arzt aufgrund des individuellen Risikos der Frau und einer vorherigen BMD-Beurteilung festgelegt wird.*

*Wenn die Risiken einer Verringerung der BMD den potenziellen Nutzen der Behandlung mit Linzagolix übersteigen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.*

### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Linzagolix zu vermeiden. Bei Frauen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation)*

### *Nierenfunktionsstörung*

*Linzagolix sollte bei Frauen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR = 30-59 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Verordnenden Ärzten wird empfohlen, Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR = 60-89 ml/min; siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) auf Nebenwirkungen zu überwachen, wenngleich keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

### *Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung*

*Linzagolix erhöht das QT-Intervall geringfügig, zeigte jedoch keine Anzeichen für ein klinisch relevantes Risiko einer QT-Verlängerung oder Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bei Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, einer QT-Verlängerung oder Hypokaliämie in der Familienanamnese sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten. Vorsicht ist auch bei Patientinnen mit Begleiterkrankungen geboten, die zu einem erhöhten Linzagolix-Plasmaspiegel führen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

### *Verhütung*

*Für Linzagolix mit oder ohne gleichzeitige ABT wurde keine Verhütungswirkung aufgezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen ein Risiko für eine Schwangerschaft besteht, müssen während der Behandlung mit Linzagolix eine wirksame, nicht hormonelle Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).*

### *Veränderung des Menstruationsblutungsmusters und verminderte Fähigkeit, eine Schwangerschaft zu erkennen*

*Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Linzagolix in der Regel zu einer signifikanten Verringerung des Menstruationsblutverlusts und häufig zu Amenorrhö führt, was die Fähigkeit, das Auftreten einer Schwangerschaft rechtzeitig zu erkennen, verringern kann. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sollten Schwangerschaftstests durchgeführt werden, und die Behandlung sollte abgesetzt*

*werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation).*

#### *Leberenzyme*

*Es wurden asymptomatische, vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patientinnen sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn Symptome oder Anzeichen für eine Leberschädigung auftreten, wie z. B. Gelbsucht. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn sich eine Gelbsucht entwickelt. Akute Veränderungen der Leberwerte können ein Absetzen der Behandlung mit Linzagolix erforderlich machen, bis sich die Leberwerte normalisiert haben.*

*Frauen mit abnormalen Leberfunktionsparametern ( $\geq 2$ -Faches der oberen Normgrenze, ULN) wurden von den Studien mit Linzagolix ausgeschlossen. Daher sollten bei Frauen mit bekannter abnormaler Leberanamnese Ausgangswerte für Leberfunktionstests ermittelt und weitere regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Bei der Behandlung dieser Patientinnen ist Vorsicht geboten.*

#### *Lipidspiegel*

*Unter Behandlung mit Linzagolix wurden Erhöhungen der Lipidspiegel beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen klinisch nicht relevant. Bei Frauen mit bereits bestehendem erhöhtem Lipidprofil wird jedoch eine Überwachung der Lipide empfohlen.*

#### *Gemütsstörungen*

*Bei der Behandlung mit GnRH-Antagonisten, einschließlich Linzagolix, wurden Gemütsstörungen, einschließlich Depression, Stimmungsveränderungen und emotionale Labilität beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Frauen mit Depressionen und/oder Suizidgedanken in der Anamnese ist Vorsicht geboten. Patientinnen mit bekannter Depression oder Depression in der Anamnese sollten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die Depression in schwerwiegendem Ausmaß erneut auftritt.*

#### *CYP2C8-Substrate*

*Bei Patientinnen, die Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite anwenden, die gleichzeitig CYP2C8-sensitive Substrate darstellen (z. B. Paclitaxel, Sorafenib und Repaglinid, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), sollte die Anwendung von Linzagolix*

*vermieden werden. Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung mit Linzagolix eine Überwachung auf Nebenwirkungen anderer CYP2C8-Substrate durchzuführen.*

*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf eine ABT*

*Wenn gleichzeitig eine ABT verschrieben wird, sollten alle für die ABT relevanten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Betracht gezogen werden.*

*Lactose*

*Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.*

*Natrium*

*Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Arzneimittel, die über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut werden*

*Es wurde gezeigt, dass Linzagolix die mittlere Repaglinid-Exposition (ein CYP2C8-sensitives Substrat) bei gesunden Studienteilnehmerinnen um weniger als das 2-Fache erhöht. Aufgrund des Risikos erhöhter Plasmakonzentrationen sollte die gleichzeitige Anwendung von Linzagolix und Arzneimitteln, die hauptsächlich über den CYP2C8-Metabolismus abgebaut werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, zum Beispiel Paclitaxel, Sorafenib und Repaglinid, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Verschreiben-den Ärzten wird empfohlen, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit anderen CYP2C8-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit Linzagolix zu überwachen.*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Frauen im gebärfähigen Alter*

*Für Linzagolix mit oder ohne ABT wurde keine Verhütungswirkung aufgezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die ein Risiko für eine Schwangerschaft haben, müssen während der Behandlung mit Linzagolix eine wirksame nichthormonelle Verhütungsmethode anwenden.*

### *Schwangerschaft*

*Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Linzagolix bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Linzagolix zu einem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft das Risiko eines frühen Schwangerschafts-verlusts erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen kann eine Nebenwirkung auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.*

*Linzagolix ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird.*

### *Stillzeit*

*Die zur Verfügung stehenden tierexperimentellen Daten zur Pharmakodynamik/Toxikologie zeigten, dass Linzagolix in die Milch übergeht (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).*

*Es ist nicht bekannt, ob Linzagolix oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.*

*Linzagolix ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).*

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*Linzagolix hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.*

### **Überdosierung**

*Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.*

*Im Falle einer Überdosierung sollten die Patientinnen engmaschig überwacht werden, und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein.*

*Bei Einnahme einer begleitenden ABT, kann eine Überdosierung von Östrogen und Gestagen hormonbezogene Symptome verursachen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Übelkeit, Erbrechen, Druckempfindlichkeit der Brust, Abdominalschmerzen, Schläfrigkeit, Ermüdung und Entzugsblutungen.*

***Inkompatibilitäten***

*Nicht zutreffend.*

***Dauer der Haltbarkeit***

*3 Jahre.*

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***

*Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.*

***Art und Inhalt des Behältnisses***

*PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Filmtabletten pro Blisterpackung. Packungsgröße mit 28 Filmtabletten (zwei Blisterpackungen mit je 14 Filmtabletten) oder 84 Filmtabletten (sechs Blisterpackungen mit je 14 Filmtabletten) pro Faltschachtel.*

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung***

*Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.9
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.14</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.9
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr .....	II.12

## II **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [4] .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Endometriose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Linzagolix angewendet zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde.

Bei seiner Herleitung operationalisiert der pU erwachsene Frauen „im gebärfähigen Alter“ als Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 49 Jahren. Der pU legt mit Verweis auf das Statistische Bundesamt [2] eine Altersobergrenze bis einschließlich 49 Jahren zugrunde. Das gebärfähige Alter wird vom Statistischen Bundesamt im Rahmen der Geburtenstatistik mit einer üblichen Altersspanne zwischen 15 und 49 Jahren angegeben. Als Altersuntergrenze berücksichtigt der pU Frauen ab einem Alter von 18 Jahren. Dies ist nachvollziehbar, da die Zielpopulation aus erwachsenen Frauen besteht.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

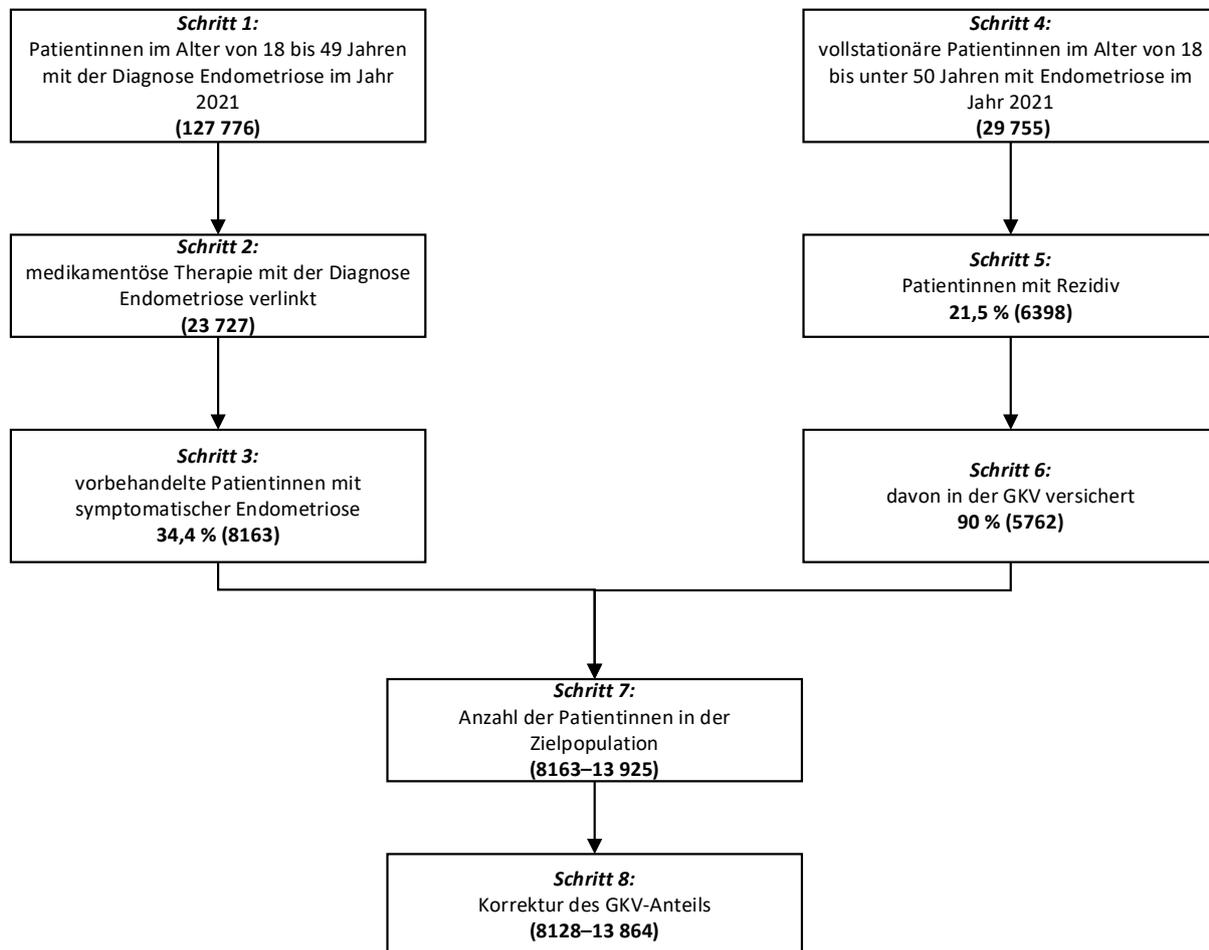
Der pU gibt an, dass für viele Patientinnen bislang keine langfristig einsetzbare, effektive, sichere und kausale Therapie der Endometriose möglich ist. Es bestehe daher weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf nach ebensolchen medikamentösen Therapien zur patientenindividuellen symptomatischen Behandlung der Endometriose.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind. Bei den Schritten 1 bis 7 stützt der pU sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation auf das Dossier zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat im identischen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 [3]. Darin ist eine Anzahl von 8163 bis 13 925 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation angegeben. Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen mit vorangegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung in der Zielpopulation basierte im Dossier zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat [3] auf einer Auswertung von Daten der Datenbank IQVIA Disease Analyzer (linker Strang, Schritt 1 und 2)

sowie der deutschen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes (rechter Strang, Schritt 4). Die Beschreibung der einzelnen Schritte 1 bis 7 kann der entsprechenden Dossierbewertung entnommen werden [4].



Angabe der Anzahl der Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [4]

### Schritt 8: Korrektur des GKV-Anteils

Da der Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im Dossier zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat [3] (8163 bis 13 925) ein auf das Jahr 2021 bezogener GKV-Anteil von 90,06 % zugrunde liegt, aktualisiert der pU mit einem GKV-Anteil von 89,66 % aus dem Jahr 2023 die Anzahl von Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [5,6]. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 8128 bis 13 864 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation auf das Dossier zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat im identischen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 [3], was nachvollziehbar ist, da es sich um dasselbe Anwendungsgebiet handelt. In der dazugehörigen Dossierbewertung zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat [4] wurden die Angaben zur GKV-Zielpopulation als insgesamt unsicher bewertet. Es gibt sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren. Zu den unterschätzenden Faktoren zählt, dass

- ggf. nicht alle Patientinnen berücksichtigt wurden, bei denen eine Therapie für die Endometriose verordnet wurde, und
- die Operationalisierung und Übertragbarkeit des Anteilswerts der vorbehandelten Patientinnen mit symptomatischer Endometriose fragwürdig ist.

Zu den überschätzenden Faktoren zählt, dass

- Doppelzählungen durch die Addition von Patientinnen (Schritt 3 und 6) möglich sind.

Die in der Dossierbewertung [4] adressierten Aspekte sind demnach auch für das vorliegende Verfahren relevant.

Zudem erfolgte die Datenauswertung des IQVIA Disease Analyzers zu einem Zeitpunkt, zu dem Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat noch nicht in Anwendung war. Der pU trifft im Hinblick auf die Gültigkeit der Datenauswertung die Annahme, dass durch die Einführung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat lediglich frühere alternative Therapien ersetzt wurden und sich damit keine Änderungen der Patientenzahlen ereignete (vergleiche Schritt 2 in Abbildung 1). Diese Annahme ist mit Unsicherheit versehen.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Laut pU sind innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankung zu erwarten. Der pU weist allerdings darauf hin, dass ein gesteigertes Bewusstsein für die Thematik dazu führen kann, dass Endometriose häufiger diagnostiziert wird.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Linzagolix	erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	8128–13 864	Die Angaben des pU sind unsicher (siehe Dossierbewertung zu Relugolix/Estradiol/Noret histeronacetat [4]).
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:

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

Gemäß G-BA soll eine adäquate Schmerztherapie in den Studienarmen angeboten werden.

Der pU quantifiziert die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapien sowie die begleitende Schmerztherapie nicht, stattdessen gibt er an, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist für die operativen Maßnahmen nachvollziehbar, nicht jedoch für die medikamentösen Therapien.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Da in der Fachinformation von Linzagolix [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diese Therapien in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Linzagolix entsprechen der Fachinformation [1].

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Linzagolix geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Gemäß Fachinformation [1] wird Linzagolix zusammen mit einer hormonellen Add-back-Therapie verabreicht. Der pU berechnet die in der Zulassungsstudie eingesetzte Dosierung bestehend aus Estradiol 1 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg in Form einer Fixkombination die Kosten von ca. 0,40 € pro Tag (Lauer-Taxe 01.12.2024). Außerdem ist nach einer bestimmten Behandlungsdauer eine kontinuierliche Überwachung der Knochenmineraldichte angezeigt, die der pU nicht veranschlagt hat.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Linzagolix Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 1323,39 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insgesamt ist die Angabe zu den Jahrestherapiekosten unterschätzt, da die Jahrestherapiekosten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht einschließen.

Kosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie für eine begleitende Schmerztherapie stellt der pU nicht dar.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie<sup>b</sup></b>						
Linzagolix	erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	1323,39	144,91 <sup>c</sup>	0	1323,39	Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insgesamt ist die Angabe zu den Jahrestherapiekosten unterschätzt, da die Jahrestherapiekosten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht einschließen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></b>						
Dienogest	erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde	patientenindividuell unterschiedlich				Der pU quantifiziert die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht, obwohl diese hätten quantifiziert werden können.
GnRH-Analoga <sup>d</sup>						
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat						
Operative Maßnahmen		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe des pU ist nachvollziehbar.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Kosten für eine begleitende Schmerztherapie stellt der pU nicht dar.</p> <p>c. Die Kosten beziehen sich auf eine hormonelle Add-back-Therapie (Estradiol und Norethisteronacetat).</p> <p>d. Darunter werden Goserelin oder Buserelin oder Leuprorelin oder Triptorelin oder Nafarelin verstanden.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass Kontraindikationen oder mögliche Therapieabbrüche keinen großen Einfluss auf den Versorgungsanteil mit Linzagolix haben. Des Weiteren geht der pU davon aus, dass Linzagolix primär im ambulanten Bereich verordnet wird.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Theramex. Ysely 100 mg Filmtabletten; Ysely 200 mg Filmtabletten [online]. 11.2024 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt. Glossar: Gebärfähiges Alter [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/gebaerfaehiges-alter.html>.
3. Gedeon Richter Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo). Modul 3B. Symptomatische Behandlung der Endometriose [online]. 2023 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7217/2023\\_11\\_23\\_Modul3B\\_Relugolix.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7217/2023_11_23_Modul3B_Relugolix.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Endometriose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand November 2021 [online]. 2024 [Zugriff: 26.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-117\\_relugolix-estradiol-norethisteronacetat\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-117_relugolix-estradiol-norethisteronacetat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt. Stand: 7. Mai 2024 [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/deutsche-nichtdeutsche-bevoelkerung-nach-geschlecht-deutschland.html>.