

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Linzagolix**  
**Neues Anwendungsgebiet: Endometriose**

Berlin, den 07. April 2025

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Linzagolix (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1952,  
Endometriose

Auftrag: A24-123, Version 1.0, Stand: 12.03.2025

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8221/2024-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Linzagolix\\_D-1147.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8221/2024-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Linzagolix_D-1147.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1147

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

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
Arzneimittel.....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>5</b>
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .....	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung .....	7
Endpunkte.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
Fazit .....	8
Literaturverzeichnis .....	8

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Die Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die insbesondere Frauen im reproduktionsfähigen Alter betrifft. Sie ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Endometrium-ähnlichem Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle, das dem hormonellen Zyklus unterliegt. Häufig liegen die Endometrioseherde peritoneal oder als Endometriosezysten im Ovar. Typische Symptome sind Dysmenorrhö, Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und Infertilität. Aufgrund von Verwachsungen und Entzündungen können auch azyklische Schmerzen auftreten. Zur Beurteilung des Ausbreitungsgrades der Endometriose wird häufig der rASRM (Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis) herangezogen. Die rASRM-Klassifikation wird zunehmend durch die neue #Enzian-Klassifikation ersetzt. Die #Enzian-Klassifikation bietet eine exakte, reproduzierbare Information über Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose, während sich die r-ASRM-Klassifikation auf die Erfassung oberflächlicher, intraabdominale Befunde und deren Folgeschäden beschränkt (1).

### Arzneimittel

Linzagolix ist ein Rezeptorantagonist des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (GnRH). Durch die kompetitive Bindung an die GnRH-Rezeptoren supprimiert Linzagolix die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und senkt hierdurch den Östrogen- und Progesteronspiegel. Hierdurch soll die hormonelle Stimulation der Endometrioseherde gehemmt und die Symptomatik der Patientinnen gebessert werden. Um Östrogenmangelerscheinungen (z. B. reduzierte Knochenmineraldichte) zu vermeiden, wird Linzagolix mit einer sogenannten „Add-back-Therapie“ (ABT) kombiniert (Östrogen plus Gestagen) (2).

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Linzagolix wird bewertet bei erwachsenen Frauen mit Endometriose. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.7]

**Tabelle 1:** 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 (ZVT).  
b. Die hormonelle Add-back-Therapie besteht gemäß Fachinformation von Linzagolix aus Estradiol und Norethisteronacetat.  
c. Eine adäquate Schmerztherapie soll in den Studienarmen angeboten werden.  
d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.  
GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon

Die durch den G-BA definierte ZVT entspricht aus Sicht der AkdÄ den derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei Endometriose. Die medikamentöse Therapie zielt auf eine Hemmung des östrogenabhängigen Wachstums der Endometrioseherde. Von der europäischen Endometriose-Leitlinie (3) wird empfohlen, unter den verfügbaren hormonellen Therapien eine Wahl entsprechend den individuellen Patientenpräferenzen und dem Nebenwirkungsspektrum zu treffen. GnRH-Agonisten werden dabei aufgrund ihrer unerwünschten Wirkungen, insbesondere dem Risiko einer verringerten Knochendichte, als Zweitlinientherapie eingeordnet.

Die deutschsprachige S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ (4) präferiert als Erstlinientherapie eine kontinuierliche Gestagentherapie mit Dienogest. Als Zweitlinientherapie können laut S2k-Leitlinie andere, auch als Intrauterinpeessar angewendete Gestagene oder GnRH-Agonisten eingesetzt werden. Um die Risiken der Therapie mit GnRH-Agonisten zu verringern, wird eine ABT mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination empfohlen. Hierunter ist eine Therapiedauer bis zwölf Monate möglich. Aufgrund ihres Publikationsdatums von 2020 erwähnt die S2k-Leitlinie nicht den GnRH-Antagonisten Relugolix, der 2023 zur Therapie der Endometriose zugelassen wurde. Relugolix ist nur als Fixkombination mit einer ABT aus Estradiol und Norethisteronacetat erhältlich.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung beschloss der G-BA (5), dass ein Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat nicht belegt ist. In den vorgelegten Studien SPIRIT 1 und 2 war weder der Einsatz hormoneller Therapieoptionen noch eine operative Behandlung der Endometriose erlaubt und somit die ZVT nicht umgesetzt. Die AkdÄ hatte sich in ihrer Stellungnahme (6) ebenfalls dafür ausgesprochen, dass für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat kein Zusatznutzen belegt sei.

### Eingeschlossene Studien

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde weder eine Studie identifiziert, in welcher die Kontrollgruppe die vom G-BA bestimmte ZVT erhielt, noch eine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mit Linzagolix. Die Studien EDELWEISS 6 (Verlängerungsstudie von EDELWEISS 3) und EDELWEISS 2 (Phase 2b Studie) sind aus Sicht des pU für die Darlegung des Zusatznutzens nicht geeignet, da keine geeignete Kontrollgruppe gegenüber der zulassungskonformen Dosierung von Linzagolix vorliegt (EDELWEISS 6) bzw. weil aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs keine ausreichende Anzahl randomisierter Patientinnen erreicht wurde (EDELWEISS 2). Auf eine Darstellung dieser Studien wird hier verzichtet (zum Studiendesign von EDELWEISS 6 und EDELWEISS 2 siehe Modul 4A, Tabelle 4-23). Laut pU ist die Zulassungsstudie EDELWEISS 3 relevant für die Einordnung des medizinischen Nutzens von Linzagolix, obgleich durch den pU aus dieser Studie kein „formaler“ Zusatznutzen abgeleitet wird. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8; Dossier pU, Modul 4A, S. 111–145]

Die dreiarmige, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) **EDELWEISS 3** verglich über sechs Monate zwei unterschiedliche Linzagolix-Dosierungen (Monotherapie mit Linzagolix 75 mg bzw. Kombinationstherapie aus Linzagolix 200 mg + ABT) mit Placebo. Für die Nutzenbewertung betrachtet der pU nur den Vergleich von Linzagolix in der zulassungskonformen Dosierung (200 mg + ABT, n = 162) gegenüber Placebo (n = 162). Als ABT wurde eine Kombination aus Estradiol 1,0 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg eingesetzt. Ko-primäre Endpunkte der Studie waren die Reduktion der Dysmenorrhoe und die Reduktion nicht menstrueller Beckenschmerzen unter Linzagolix zu Monat 3.

Während der Studienphase war keine der in Tabelle 1 genannten medikamentösen bzw. operativen Therapien der Endometriose erlaubt. Um mögliche Auswirkungen von Linzagolix auf die Knochenmineraldichte zu minimieren, erhielten alle Patientinnen Kalzium (500–1000 mg) und Vitamin D (400 IU). Außerdem mussten die Patientinnen bis drei Monate nach Ende der Behandlung eine nicht hormonelle Kontrazeption anwenden.

Die eingeschlossenen Frauen litten an mäßigen bis starken Schmerzen (Definition siehe Modul 4A, S. 133 f.) aufgrund einer chirurgisch bestätigten Endometriose. Das mittlere Alter lag bei 35 Jahren. Eine Studienteilnahme war bei einer Transaminasenerhöhung  $\geq 2$  Upper Limit of Normal (ULN) nicht möglich. Dieser in Studien gängige, sehr restriktive Ausschluss von Personen mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen schränkt die Aussagesicherheit zur hepatischen Sicherheit ein. Außerdem wurden Frauen mit Osteoporose, Hyperparathyreoidismus oder einer anderen metabolischen Knochenkrankung ausgeschlossen.

Es liegen keine näheren Angaben zur Vortherapie der Endometriose vor. Laut EPAR (7) hatten vor Studieneinschluss ein Drittel der Teilnehmerinnen überhaupt keine medikamentöse

Therapie erhalten und nur 42 % der Teilnehmerinnen mit medikamentöser Vortherapie waren mit Gestagenen und/oder Östrogenen behandelt worden. Die Vortherapie der Studienteilnehmerinnen entsprach somit überwiegend nicht einer leitlinienkonformen Behandlung.

### **Eignung der Studien zur Nutzenbewertung**

IQWiG und pU stimmen darin überein, dass keine geeigneten Daten aus einem direkten oder indirekten Vergleich zwischen Linzagolix und der ZVT vorliegen. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung. Der Kontrollgruppe in EDELWEISS 3 stand lediglich eine Notfalltherapie mit Analgetika zur Verfügung. Dies entspricht nicht dem Versorgungsstandard der Endometriose in Deutschland. Zudem ist laut den im EPAR veröffentlichten Daten nicht von einer leitlinienkonformen Vortherapie auszugehen und damit die Übertragbarkeit auf die Zielgruppe unklar [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9; Dossier pU, Modul 4A, S. 145].

Aus klinischer Perspektive ist es sehr bedauerlich, dass bei Linzagolix – wie auch schon bei Relugolix – keine RCT durchgeführt wurde, die eine Überlegenheit gegenüber Gestagenen prüfte. Zu Relugolix gibt es eine kleinere, ausschließlich in Japan durchgeführte RCT, welche die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Leuprorelin untersucht (8). Bei Linzagolix liegen keine Studiendaten zum Vergleich mit möglichen Zweitlinientherapien vor. Gegebenenfalls wäre zur vorläufigen Einordnung eine Netzwerkmetaanalyse hilfreich. Für eine abschließende Bewertung sind aus Sicht der AkdÄ RCT mit einem adäquaten Komparator unverzichtbar.

### **Endpunkte**

Der pU leitet aufgrund fehlender Daten keinen Zusatznutzen für Linzagolix ab, sieht jedoch im Vergleich zu Placebo einen erheblichen medizinischen Nutzen bezüglich der Reduktion der Dysmenorrhoe und der Reduktion nicht menstrueller Beckenschmerzen (Modul 4A, Tabelle 4-120). Da auch aus Sicht des pU diese Ergebnisse keine Relevanz für die Nutzenbewertung haben, wird hier auf eine Darstellung verzichtet.

Bezüglich der Sicherheit – insbesondere dem Einfluss auf die Knochendichte – liegen aktuell keine ausreichenden Langzeitdaten vor. Zu Monat 6 bestand in der Studie EDELWEISS 3 ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Linzagolix für den Endpunkt „Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule im Vergleich zum Ausgangswert“, der laut pU als klinisch relevant zu werten ist. Die Dauer der placebokontrollierten Studienphase ist zu kurz, um die Auswirkungen einer mehrjährigen Therapie valide einzuschätzen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 147–268, S. 307–320]

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

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen von Linzagolix als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Der pU teilt diese Einschätzung. Auch aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

## **Fazit**

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Linzagolix zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, deren Endometriose zuvor medizinisch oder chirurgisch behandelt wurde, **nicht belegt** ist.

## **Literaturverzeichnis**

1. Montanari E, Bokor A, Szabó G, Kondo W, Trippia CH, Malzoni M et al. Comparison of #Enzian classification and revised American Society for Reproductive Medicine stages for the description of disease extent in women with deep endometriosis. Hum Reprod 2022; 37(10):2359–65. doi: 10.1093/humrep/deac187.
2. Theramex Ireland Limited. Fachinformation „Yselty® 100 mg/200 mg Filmtabletten“; November 2024.
3. European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis (Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology). Stand: 2022 [Stand: 27.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.eshre.eu/guideline/endometriosis>.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2k-Leitlinie Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose. AWMF-Registernummer 015/045, Version 1.0, Stand: August; 2020 [Stand: 27.03.2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045|\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045|_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung). Berlin; 16.5.2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_Estradiol\\_Norethisteronacetat\\_D-997\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10499/2024-05-16_AM-RL-XII_Relugolix_Estradiol_Norethisteronacetat_D-997_TrG.pdf).
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. Berlin; 22.3.2024. Verfügbar unter: [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat/Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat-IE.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat/Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat-IE.pdf).
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Yselty® (Linzagolix choline). Amsterdam, 17. Oktober; 2024 EMA/CHMP/73456/2025; Procedure No. EMEA/H/C/005442/II/0013. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yselty-h-c-005442-ii-0013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yselty-h-c-005442-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
8. Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. Fertil Steril 2022; 117(3):583–92. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.11.013.