



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 19 |
| 4. | Verfahrensablauf..... | 19 |
| 5. | Beschluss | 21 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 31 |
| B. | Bewertungsverfahren | 38 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 38 |
| 2. | Bewertungsentscheidung..... | 38 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 38 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 38 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 39 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 40 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 44 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen..... | 45 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 45 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 47 |
| 5.1 | Stellungnahme Gedeon Richter Pharma GmbH | 47 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 5.2 | Stellungnahme Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel | 143 |
| 5.3 | Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V | 150 |
| 5.4 | Stellungnahme Prof. Dr. med. P. Hadji Frankfurter Hormon und Myomzentrum Frankfurt am Main | 157 |
| 5.5 | Stellungnahme ObsEva SA | 165 |
| 5.6 | Stellungnahme Prof. Dr. med. Joseph Neulen - Universitätsklinikum Aachen..... | 172 |
| 5.7 | Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 177 |
| 5.8 | Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Römer - Evangelisches Klinikum Köln- Weyertal..... | 185 |
| 5.9 | Stellungnahme Europäische Endometriose Liga (EEL e.V.) - Prof. Dr. Stefan P. Renner | 197 |
| D. | Anlagen | 202 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 202 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 216 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat ist der 1. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo) gemäß Fachinformation

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix/E2/NETA:

- Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:
 - beobachtenden Abwarten
 - einer symptomorientierten Behandlung:
 - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhö) ausreichend ist)
 - Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)
 - invasiven Behandlungsoptionen

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Relugolix/E2/NETA sind zur Behandlung symptomatischer Gebärmutter-Myome GnRH-Analoga und der Progesteron-Rezeptor-Antagonist Ulipristalacetat und zur symptomatischen Behandlung starker menstrueller Blutungen Gestagene und Tranexamsäure zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommen invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie oder die (perkutane Transkatheter)-Embolisation infrage, die jedoch nicht für alle Patientinnen eine Option darstellen. Es wird darauf hingewiesen, dass die perkutane Transkatheterembolisation gesichert nur im stationären Bereich erbringbar ist.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a SGB V vor. Entsprechend § 137h SGB V wurde eine Bewertung der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus“ durchgeführt. Der Nutzen der Methode wurde mit Beschluss vom 16. März 2017 als noch nicht hinreichend belegt erachtet.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Der Befund „Uterusmyom“ allein stellt für sich noch keine behandlungsbedürftige Erkrankung dar. Die Indikation zur Behandlung ergibt sich aus Art und Schwere der Symptome und der Belastung der Patientin durch die Symptome.

Stehen einzelne Symptome im Vordergrund, kann die symptomatische Behandlung ausreichend sein. Invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation können hingegen je nach Lage, Größe und Komplexität der Myome einen kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellen. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie hingegen keine Option. Insgesamt sind die invasiven Verfahren mit möglichen Eingriff-assoziierten Komplikationen und Risiken (wie z.B. der Beeinträchtigung der Fertilität bei einer Myomektomie) verbunden und kommen nicht für alle Patientinnen in Frage. Auch ist

zu berücksichtigen, dass bei den organerhaltenden invasiven Verfahren wiederholte Behandlungen notwendig sein können.

Neben der symptomatischen oder invasiven Behandlung ist für Patientinnen, deren Symptome nur schwach bis moderat ausgeprägt sind und bei denen der subjektive Leidensdruck dies zulässt, beobachtendes Abwarten (syn. abwartendes Vorgehen) eine Option. Dies trifft auch auf Frauen zu, für die sowohl eine invasive als auch eine symptomorientierte Therapie aus medizinischen und/oder persönlichen Gründen (z.B. Familienplanung) nicht in Frage kommt. Die Patientinnen sollten bei Bedarf unterstützende Maßnahmen wie Analgetika und Eisensupplementation erhalten können.

Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung Wirkstoffe infrage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht.

Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterinsystems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zugelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterinpessar stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.

Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.

Ulipristalacetat ist aufgrund eines erhöhten Risikos für Leberschäden nur für einen sehr eingeschränkten Patientenkreis zugelassen (prämenopausale Frauen mit Uterusmyomen, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten mehr gibt; d. h. eine Embolisation von Uterusmyomen und/oder chirurgische Eingriffe nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind). Unter Berücksichtigung fehlender Alternativen und entsprechendem Leidensdruck, kann Ulipristalacetat im individuellen Fall jedoch eine Option im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten), die nur für die präoperative Situation zugelassen sind, und die Tranexamsäure, die primär als Akuttherapie bei starken Blutungen eingesetzt wird, kommen hingegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung (Ulipristalacetat und Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat wie folgt bewertet:

- a) Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, liegt für Relugolix/E2/NETA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.
- b) Für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 (im Folgenden LIBERTY 1/2 genannt) mit identischem Studiendesign vor. Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studien zum Vergleich der freien Kombination von Relugolix und Estradiol (E2)/Norethisteronacetat (NETA) mit Placebo über 24 Wochen. Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen mit Uterusmyomen und damit assoziierter Hypermenorrhö. Patientinnen, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss invasive Verfahren zur Behandlung der Uterusmyome geplant waren oder die Osteoporose bzw. ein erhöhtes Risiko dafür haben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Teilnehmerinnen der beiden Studien (Studie LIBERTY 1 n=388; LIBERTY 2 n=382) erhielten entweder eine kontinuierliche Behandlung mit Relugolix + E2/NETA oder Placebo oder E2/NETA verzögert nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Relugolix. Neben der Studienmedikation hatten die Patientinnen jeweils in beiden Studienarmen die Möglichkeit Analgetika zur Behandlung Uterusmyom-assoziiierter Schmerzen sowie Eisensupplemente bei Eisenmangelanämie einzunehmen.

Die Anwendung der kombinierten Behandlung von Relugolix+E2/NETA erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation des fixen Arzneimittels. Da im Rahmen der Zulassung die Bioäquivalenz der Fixkombination und der freien Kombination nachgewiesen wurde, können die Ergebnisse der LIBERTY-Studien mit der freien Kombination für die Nutzenbewertung der Fixkombination herangezogen werden. Die verzögerte Gabe von E2/NETA entspricht hingegen nicht den Angaben der Zulassung, sodass diese Studienarme nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet sind.

Erhobene Endpunkte waren unter anderem der menstruelle Blutverlust (menstrual blood loss; MBL) und Schmerzen sowie weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da in den beiden vorgelegten Studien LIBERTY 1/2 im Vergleichsarm zusätzlich zu Placebo eine Begleitmedikation mit Analgetika sowie eine Eisensupplementation möglich war, wird dies als hinreichende Annäherung an beobachtendes Abwarten erachtet. Beobachtendes Abwarten stellt jedoch nur eine der möglichen, patientenindividuell zu wählenden Therapieoptionen innerhalb der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer Multikomparatorstudie einschließlich invasiver und symptomorientierten Behandlungsmöglichkeiten liegt somit nicht vor.

Auf Basis der vorliegenden Studien können für die Nutzenbewertung somit nur Ergebnisse von einer Teilpopulation an Patientinnen herangezogen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist.

Beobachtendes Abwarten kommt insbesondere für die Frauen in Betracht, die eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweisen und bei denen der subjektive Leidensdruck dies zulässt.

Die Studienteilnehmerinnen von LIBERTY 1/2 wiesen jedoch bei Studienbeginn eine starke Hypermenorrhö (durchschnittliches MBL-Volumen von ca. 210 bis 250 ml pro Zyklus) auf und litten unter weiteren Symptomen wie Uterusmyom-bedingte Schmerzen (91 %), Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend (93 %) oder Fatigue (95 %). Daher bestehen, wie im Folgenden näher beschrieben wird, Unsicherheiten, ob beobachtendes Abwarten für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 patientenindividuell am besten geeignet war.

Auch wenn davon ausgegangen wird, dass die Patientinnen für den Zeitraum der Studie bewusst auf invasive Verfahren als Therapieoption verzichtet haben und keine offensichtlich zwingende medizinische Indikation vorlag, könnte für einen gewissen Anteil eingeschlossener Patientinnen, insbesondere für diejenigen mit hohem Blutverlust während der Menstruation, eine invasive Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen sein als beobachtendes Abwarten mit beschriebener Begleitmedikation. Ähnlich verhält es sich mit den medikamentösen Optionen, die für einzelne Patientinnen eine geeignete Behandlung hätte darstellen können: Ulipristalacetat für Studienteilnehmerinnen, die ein invasives Verfahren ablehnen oder bereits einen vorherigen Eingriff aufgrund von Uterusmyomen hatten, und Gestagenen für Patientinnen ohne entsprechende Kontraindikationen, bei denen die Behandlung der Blutungssymptomatik im Vordergrund stand.

Gleichzeitig stellen für manche Patientinnen trotz ausgeprägter Symptomatik und hohem Leidensdruck weder invasive Eingriffe noch Ulipristalacetat oder Gestagene, z.B. aufgrund vorliegender Kontraindikationen und der eingeschränkten Indikationsstellung, eine individuell adäquate Option dar. Wie hoch der Anteil dieser Patientinnen in den Studien LIBERTY 1/2 war, lässt sich aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten.

Insgesamt werden die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 trotz der beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Aufteilung der Patientenpopulation

Wie bereits dargelegt, liegen für die Nutzenbewertung nur Ergebnisse von Patientinnen vor, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist. Daher sieht der G-BA eine Aufteilung der Patientenpopulation entsprechend der Eignung für „Beobachtendes Abwarten“ als sachdienlich an. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen, für die beobachtendes Abwarten am besten geeignet ist, beobachtendes Abwarten, und für Patientinnen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell nicht am besten geeignet ist, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl symptomorientierter Behandlungen oder invasiven Behandlungsoptionen.

- a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten in beiden Studien keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Menstrueller Blutverlust erhoben über „Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens“ und „bestätigte Amenorrhö“

Zur Beurteilung des Einflusses von Relugolix/E2/NETA auf die Kernsymptomatik Hypermenorrhö, werden die bestätigte klinisch relevante Reduktion des menstruellen Blutverlust-Volumens (im Dossier als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet) und die bestätigte Amenorrhö als patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Die bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens wurde operationalisiert als MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende bestand.

In der Metaanalyse der Studien LIBERTY 1/2 zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen zur bestätigten Amenorrhö (Amenorrhö, die mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende bestand). Ein überwiegender Anteil der Patientinnen, die zu Studienbeginn unter einer starken Menstruationsblutung litten, wiesen am Studienende im Relugolix-E2/NETA-Arm keine Blutung mehr auf. Dies stellt eine deutliche Verbesserung der Kernsymptomatik dar.

Schmerz (NRS)

Die Patientinnen bewerteten in den Studien LIBERTY 1/2 die maximale Intensität ihrer Uterusmyom-bedingten Schmerzen täglich mithilfe einer Numerische Rating-Skala (NRS) mit 11 Punkten. Dabei entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz und ein Wert von 10 dem schlimmsten Schmerz, den man sich vorstellen kann. Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung „Reduktion des maximalen NRS-Scores innerhalb der letzten 35 Tage vor einer Visite“ basierend auf der gesamten Studienpopulation herangezogen und die Änderung gegenüber Studienbeginn bezogen auf alle Visiten im Studienverlauf betrachtet.

In der Metaanalyse der Studien zeigt sich für den Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Der 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.

Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)

Der Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) ist ein valides, krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Uterusmyom-assoziierten Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 37 Items, die alle mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala abgefragt werden. Alle Skalen werden zu Werten von 0 bis 100 transformiert. In der unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellten Symptom Severity

Scale werden 8 Items zusammengefasst, die im Anwendungsgebiet typische Symptome wie Menstruationsbeschwerden, Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend, Fatigue, erhöhte Harnfrequenz erfassen.

In den Metaanalysen basierend auf den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15% zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten.

Unklar ist jedoch, ob Effektmodifikationen insbesondere durch die Krankheitsschwere (MBL-Volumen < 225 ml / \geq 225 ml) vorliegen, da für die dargestellten Responderanalysen keine Subgruppenanalysen für relevante Subgruppenmerkmale nachgereicht wurden.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in den LIBERTY 1/2 Studien anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions (EQ 5D) erhoben. Es zeigte sich für die Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der Gesamtscore des bereits erwähnten Fragebogens UFS-QoL herangezogen, der sich aus 6 Subskalen zusammensetzt (Concern, Activities, Energy / mood, Control, Self-consciousness und sexual function).

In den Metaanalysen basierend auf den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15% zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten.

Wie bei dem Endpunkt Symptomatik liegen auch hier keine Subgruppenanalysen vor, die insbesondere Rückschlüsse auf Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere erlauben.

Nebenwirkungen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE) herangezogen. In der Metaanalyse der Studien zeigen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) sowie Abbruch wegen UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Als spezifische UE wurden vasomotorische sowie skelettbezogene Ereignisse betrachtet. Auch hierfür zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Metaanalyse zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf die skelettbezogenen Ereignisse ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt, da die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Beurteilung skelettbezogener Ereignisse zu kurz ist und dafür vergleichende Langzeitdaten notwendig wären.

Gesamtbewertung

Zur Behandlung erwachsener Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am

besten geeignet ist, liegen auf Basis der beiden pivotalen Phase-III- Studien LIBERTY 1/2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen metaanalytisch zusammengefasst vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten im Rahmen der beiden Studien keine Todesfälle auf.

In der Kategorie der Morbidität sind für die patientenrelevanten Endpunkte menstrueller Blutverlust (bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, bestätigte Amenorrhö), Schmerz und Myom-assoziierte Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Relugolix/E2/NETA vorhanden. Eine statistisch signifikante Veränderung des Gesundheitszustandes zeigte sich für Relugolix/E2/NETA gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des UFS-QoL Gesamtscores ein Vorteil für Relugolix/E2/NETA.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor. Allerdings ist die Dauer der LIBERTY Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Bewertung skelettbezogener Ereignisse zu kurz.

Zusammenfassend werden die vorhandenen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Relugolix/E2/NETA gegenüber dem beobachtenden Abwarten in Bezug auf die Endpunkte menstrueller Blutverlust (bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, bestätigte Amenorrhö), Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamtscore des UFS-QoL) in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Die Vorteile im Endpunkt Schmerz unterstützen diese Einschätzung.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Phase-III Studien LIBERTY 1/2, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtenden Abwarten untersuchte.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ist, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, in beiden Studien hoch. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt bei niedrigem Verzerrungspotenzial eine reduzierte Aussagesicherheit vor.

Vorrangig wird jedoch zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf die Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgestellt. Es ist unklar, ob für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 beobachtendes Abwarten die patientenindividuell geeignetste Behandlungsoption war oder ob nicht andere Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie besser geeignet gewesen wären. In der Gesamtschau resultiert daher bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Studiendaten zu Relugolix/E2/NETA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Ryeqo“ mit der Wirkstoffkombination Relugolix, Estradiol und Norethisteronacetat (Relugolix/E2/NETA). Das Arzneimittel wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung und invasiven Behandlungsoptionen bestimmt.

Vorgelegt wurden die randomisierten kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2, in denen Relugolix/E2/NETA gegenüber Placebo über 24 Wochen verglichen wurde. Eine Studie gegenüber den verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt nicht vor.

Die Gabe von Placebo in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation wird als eine hinreichende Annäherung an ein beobachtendes Abwarten betrachtet.

Da somit auf Basis der vorliegenden Studien Ergebnisse von einer Teilpopulation an Patientinnen herangezogen werden können, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist, wird zwischen zwei Patientengruppen unterschieden: Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die a) beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist und b) beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist.

- a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist

In den Studien LIBERTY 1/2 traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität ergaben sich für die patientenrelevanten Endpunkte menstrueller Blutverlust (bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, bestätigte Amenorrhö), Schmerz und Myom-assoziierte Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Relugolix/E2/NETA. Eine statistisch signifikante Veränderung des Gesundheitszustandes zeigte sich nicht.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des UFS-QoL Gesamtscores ein Vorteil für Relugolix/E2/NETA.

Zu den Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor.

Unsicherheiten bestehen insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Schwere der Symptome bei Studienbeginn ist unklar, ob für diese Patientinnen beobachtendes Abwarten die patientenindividuell geeignetste Behandlungsoption war oder ob nicht andere Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie besser geeignet gewesen wären.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

- b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

Für diese Patientengruppe liegen keine Studiendaten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG (A21-112) zugrunde gelegt. Zu Anteilen der Patientenpopulationen a) und b) an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor. Daher werden die Angaben zu der Gesamtpopulation berücksichtigt.

Insgesamt ist für die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze tendenziell unterschätzt. Dies beruht insbesondere darauf, dass nur Patientinnen berücksichtigt wurden, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben und bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde. Zudem wurden Patientinnen unter 30 Jahren ausgeschlossen.

Die angegebene Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet, da keine ambulant durchgeführten Eingriffe berücksichtigt werden. Darüber hinaus wird von einer Überschätzung ausgegangen, da Patientinnen enthalten sein können, die eine der aufgeführten Therapien nicht aufgrund von mäßigen bis schweren Symptomen von Uterusmyomen erhalten haben. Zudem sind durch die Addition der Patientinnen mit invasivem Eingriff und der Patientinnen mit einer verordneten Therapie am Tag der Diagnose Doppelzählungen möglich.

Zu den bestehenden Unsicherheiten kommt hinzu, dass bei der geschätzten Anzahl an Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt wurde, dass Relugolix/E2/NETA aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ryego (Wirkstoff: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ryego-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Februar 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Ulipristalacetat ist auf 4 Behandlungsintervalle von bis zu 3 Monaten begrenzt. Für die Kostendarstellung wird exemplarisch ein Behandlungsintervall mit der maximalen Dauer von 3 Monaten dargestellt. Das Intrauterinpeppar mit dem Wirkstoff Levonorgestrel darf laut Fachinformation (Mirena, Stand September 2021) in der Indikation Hypermenorrhö für bis zu 5 Jahren im Körper verbleiben.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin/ Jahr |
|---|--|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | - | | | |
| b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist | | | | |
| Symptomorientierte Behandlung | | | | |
| Chlormadinon | an Tag 16 - 25 eines Zyklus | 13 | 10 | 130 |
| Levonorgestrel | 1 x für bis zu 5 Jahre | 1 | 1 | 1 |
| Ulipristalacetat | 1 x täglich für bis zu drei Monaten ² | 91,2 | 1 | 91,2 |
| invasive Behandlungsoptionen | | | | |
| Hysterektomie | einmalig | | 3,5 - 4,3 (mittlere Verweildauer) | |
| Myomektomie | einmalig ³ | | 2,7 - 3,6 (mittlere Verweildauer) | |
| Perkutan-transluminale Gefäßintervention | einmalig ³ | | 4,5 (mittlere Verweildauer) | |

² Das Behandlungsintervall von bis zu drei Monate kann bis zu viermal durchgeführt werden.

³ Behandlung kann ggf. wiederholt werden.

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin / Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage | Behandlungstage/Patientin/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---------------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat | 40 mg/1 mg/0,5 mg | 40 mg/1 mg/0,5 mg | 1 x 40 mg/1 mg/0,5 mg | 365 | 365 x 40 mg/1 mg/0,5 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | - | | | | |
| b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist | | | | | |
| symptomorientierten Behandlung | | | | | |
| Chlormadinon | 2 mg - 4 mg | 2 mg - 4 mg | 1 x 2 mg - 2 x 2 mg | 130,0 | 130 x 2 mg - 260 x 2 mg |
| Levonorgestrel Intrauterinpessar | 20 µg | 20 µg | 20 µg | 1 | 1 Intrauterinpessar |
| Ulipristalacetat | 5 mg | 5 mg | 1 x 5 mg | 91,2 | 91,2 x 5 mg |
| invasive Behandlungsoptionen | | | | | |
| Hysterektomie | - | | | | |
| Myomektomie | - | | | | |
| Perkutan-transluminale Gefäßintervention | - | | | | |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packung sgröße | Kosten (Apotheke nabgabe-preis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|----------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Relugolix/Estradiol/Norethistero nacetat | 84 FTA | 295,75 € | 1,77 € | 15,75 € | 278,23 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | - | | | | |
| b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist | | | | | |
| Chlormadinon | 100 TAB | 35,45 € | 1,77 € | 1,34 € | 32,34 € |
| Levonorgestrel | 1 IUP | 128,44 € | 1,77 € | 14,83 € | 111,84 € |
| Ulipristalacetat | 84 TAB | 576,80 € | 1,77 € | 31,31 € | 543,72 € |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IUP = Intrauterinpessar; TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

Kosten der invasiven Behandlungsmethoden

| Bezeichnung der Therapie | DRG | Mittlere Verweildauer (Tagen) | Basisentgelt | Pflegentgelt ⁴ | Fallpauschale |
|--|--------------------|-------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------|
| Hysterektomie | N21A ⁵ | 4,3 | 4 456,35 € | 660,35 € | 5 116,7 € ⁶ |
| Hysterektomie | N07A ⁷ | 3,5 | 3 278,48 € | 549,40 € | 3 827,88 € |
| Myomektomie | N23Z ⁸ | 3,6 | 3 987,85 € | 583,72 € | 4 571,57 € |
| Myomektomie | N25Z ⁹ | 2,7 | 2 799,73 € | 463,35 € | 3 263,08 € |
| Perkutan-transluminale Gefäßintervention | N06Z ¹⁰ | 4,5 | 4 006,59 € | 647,45 €. | 4 654,04 € |

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für das Einlegen und Entfernen des Intrauterinpessars mit dem Wirkstoff Levonorgestrel fallen zusätzliche Kosten an. Da das Intrauterinpessar mit dem Wirkstoff Levonorgestrel laut Fachinformation (Mirena, Stand September 2021) in der Indikation Hypermenorrhö für bis zu 5 Jahren im Körper verbleiben kann, werden als zusätzliche Kosten für das erste Jahr nur die Kosten für das Einlegen berücksichtigt.

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Patientin pro Jahr | Kosten pro Patientin pro Jahr |
|---------------------------------------|--|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Levonorgestrel | Einlegen eines Pessars, intrauterin, wegen einer | 6,99 € | 1 | 6,99 € |

⁴ Die mittlere Verweildauer von wurde für die Berechnung des Pflegentgelts auf ganze Tage aufgerundet.

⁵ Ein Operationen- und Prozedurenschlüssel aus dem Bereich 5-683.0 - 5-683-3 (außer 5683.01 und 5683.21), Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N21A (G-DRG 2022).

⁶ Operationen- und Prozedurenschlüssel 5683.01 oder 5683.21, Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N21A (G-DRG 2022).

⁷ Ein Operationen- und Prozedurenschlüssel aus dem Bereich 5-683.0 - 5-683-3 (außer 5683.01 und 5683.21), 5-681.81 oder 5-681.82, Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N21A (G-DRG 2022).

⁸ Ein Operationen- und Prozedurenschlüssel aus dem Bereich 5-681.90- 5-681.96 (außer 5681.93), 5-681.80 oder 5-681.85 Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N23Z (G-DRG 2022).

⁹ Operationen- und Prozedurenschlüssel 5681.93, 5-681.86 oder 5-681.83, Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N23Z (G-DRG 2022).

¹⁰ Operationen- und Prozedurenschlüssel 8-836.kh, 8-83b.1 ff. und ggf. Zusatzcode 8-83b.k, Diagnoseschlüssel D25.- (ICD-10-GM 2022), Fallpauschale N06Z (G-DRG 2022).

| | | | | |
|--|------------------------|--|--|--|
| | Krankheit GOP 08330 | | | |
|--|------------------------|--|--|--|

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 27. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

Am 28. Januar 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 28. Januar 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. November 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|------------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Dezember 2020 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Februar 2021 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 4. Januar 2022 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Januar 2022 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 18. Januar 2022 25. Januar 2022 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Februar 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 17. Februar 2022 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. März 2022 (BAnz AT 21.03.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat wie folgt ergänzt:

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat

Beschluss vom: 17. Februar 2022

In Kraft getreten am: 17. Februar 2022

BAnz AT 30.03.2022 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber beobachtenden Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:
 - einer symptomorientierten Behandlung:
 - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhö) ausreichend ist)
 - Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)
 - invasiven Behandlungsoptionen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|---|
| Mortalität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Morbidität | ↑ | Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↑ | Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität |
| Nebenwirkungen | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-112) und dem Addendum (A21-112) sofern nicht anders indiziert.

Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2: randomisierte, doppelblinde Studien über 24 Wochen, Relugolix + Estradiol / Norethisteronacetat vs. Placebo^a

Mortalität

| Endpunkt | Relugolix+E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|-------------------------|-------------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|---------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 0 (0) | 127 | 0 (0) | -- |
| LIBERTY 2 | 126 | 0 (0) | 129 | 0 (0) | -- |

Morbidität

| Endpunkt | Relugolix+E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|--|-------------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|---------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Bestätigte klinisch relevante Reduktion des menstruellen Blutverlusts (MBL)-Volumens (MBL-Volumen < 80 ml und mind. 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)^b | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 88 (68,8) | 127 | 15 (11,8) | 5,82 [3,57; 9,50]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 125 | 87 (69,6) | 129 | 6 (4,7) | 14,96 [6,79; 32,97]; < 0,001 |
| Gesamt | | | | | 8,40 [5,53; 12,74]; < 0,001 |
| Bestätigte Amenorrhö^c | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 67 (52,3) | 127 | 7 (5,5) | 9,50 [4,54; 19,88] |
| LIBERTY 2 | 125 | 63 (50,4) | 129 | 4 (3,1) | 16,25 [6,10; 43,32] |
| Gesamt | | | | | 11,92 [6,61; 21,50] |

| Symptomatik (Symptom Severity Scale des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL)-Fragebogens) ^d | | | | | |
|--|-----|-----------|-----|-----------|-------------------------------|
| LIBERTY 1 | 128 | 74 (57,8) | 127 | 39 (30,7) | 1,89 [1,39; 2,55]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 125 | 79 (63,2) | 129 | 42 (32,6) | 1,96 [1,48; 2,59]; < 0,001 |
| Gesamt | | | | | 1,92 [1,56; 2,35]; < 0,001 |

| Endpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | | Placebo | | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|--|---------------------|-----------------------------|---|----------------|-----------------------------|---|---|
| | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE) | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert |
| Schmerz (numerische Rating-Skala)^g | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 127 | 5,4 (3,4) | -2,6 (0,2) | 126 | 5,7 (3,1) | -1,2 (0,2) | -1,42 [-2,06; -0,78]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 124 | 5,7 (3,2) | -2,8 (0,3) | 128 | 5,7 (2,9) | -1,6 (0,3) | -1,24 [-1,92; -0,55]; < 0,001 |
| Gesamt | | | | | | | -1,33 [-1,80; -0,86]; < 0,001 SMD -0,43 [-0,61; -0,26] |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^h | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 99 | 75,9 (17,4) | 5,1 (2,0) ⁱ | 104 | 73,5 (18,5) | 4,8 (2,0) ⁱ | 0,34 [-5,07; 5,74]; 0,902 ⁱ |
| LIBERTY 2 | 100 | 73,9 (19,3) | 7,6 (2,1) ⁱ | 97 | 75,8 (19,5) | 3,2 (2,2) ⁱ | 4,33 [-1,23; 9,90]; 0,126 ⁱ |
| Gesamt | | | | | | | 2,29 [-1,59; 6,17]; 0,247 ⁱ |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Relugolix+E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|--|-------------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|---------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Gesamtscore des UFS-QoL¹ | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 70 (54,7) | 127 | 37 (29,1) | 1,88 [1,38; 2,58]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 125 | 80 (64,0) | 129 | 41 (31,8) | 2,02 [1,52; 2,69]; < 0,001 |
| Gesamt | | | | | 1,95 [1,58; 2,41]; < 0,001 |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Relugolix+E2/NETA | | Placebo ^a | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|---|-------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p Wert |
| Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 79 (61,7) | 127 | 84 (66,1) | – |
| LIBERTY 2 | 126 | 76 (60,3) | 129 | 76 (58,9) | – |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 2 (1,6) | 3,47 [0,74; 16,40]; 0,172 |
| LIBERTY 2 | 126 | 1 (0,8) | 129 | 4 (3,1) | 0,26 [0,03; 2,26]; 0,370 |
| Gesamt | | | | | 1,34 [0,47; 3,84]; 0,584 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 11 (8,7) | 0,63 [0,25; 1,58]; 0,341 |
| LIBERTY 2 | 126 | 5 (4,0) | 129 | 8 (6,2) | 0,64 [0,22; 1,90]; 0,571 |
| Gesamt | | | | | 0,63 [0,31; 1,28]; 0,200 |

| Endpunkt | Relugolix+E2/NETA | | Placebo ^a | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|---|-------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p Wert |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 5 (3,9) | 1,39 [0,45; 4,26]; 0,769 |
| LIBERTY 2 | 126 | 3 (2,4) | 129 | 6 (4,7) | 0,51 [0,13; 2,00]; 0,500 |
| Gesamt | | | | | 0,91 [0,39; 2,12]; 0,834 |
| Skelettbezogene Ereignisse (SUEs^k) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 1 (0,8) | 127 | 0 (0) | 2,98 [0,12; 72,39]; > 0,999 |
| LIBERTY 2 | 126 | 0 (0) | 129 | 1 (0,8) | 0,34 [0,01; 8,30]; > 0,999 |
| Gesamt | | | | | 1,01 [0,14; 7,17]; 0,994 |
| Vasomotorische Ereignisse (UEs^l) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 19 (14,8) | 127 | 12 (9,4) | 1,57 [0,80; 3,10]; 0,250 |
| LIBERTY 2 | 126 | 8 (6,3) | 129 | 5 (3,9) | 1,64 [0,55; 4,87]; 0,407 |
| Gesamt | | | | | 1,59 [0,89; 2,83]; 0,112 |
| <p>a. Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen.</p> <p>b. Gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zu Woche 24 bestand.</p> <p>c. Definition Amenorrhö: „keine Abgabe von Monatshygieneartikel bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten aufgrund einer berichteten Amenorrhö“ oder “Keine Abgabe von Monatshygieneartikel aufgrund einer ausbleibenden Regelblutung“ oder “Abgabe von Monatshygieneartikeln mit einem MBL-Volumen von weniger als 5 ml”.</p> <p>d. Auswertungen zum Anteil der Patientinnen mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (entspricht 15 % bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100) nach 24-wöchiger Behandlung.</p> <p>e. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf höheren Patientenzahlen basieren.</p> <p>f. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen Studienbeginn und dem jeweiligen Messzeitpunkt dar.</p> <p>g. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 10); negative Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.</p> <p>h. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand / eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skalenspannweite jeweils 0 bis 100); positive Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.</p> <p>i. Änderungen zu Woche 24.</p> | | | | | |

- j. Auswertungen zum Anteil der Patientinnen mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte (entspricht 15 % bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100) nach 24-wöchiger Behandlung.
- k. Operationalisiert als SMQ „Osteoporose / Osteopenie“ (breite Suche) + benutzerdefinierte PT-Zusammenstellung von Frakturen.
- l. Operationalisiert über die folgenden 5 PTs: Hyperhidrosis, Wärmegefühl, Hitzewallung, nächtliche Schweißausbrüche, Flush

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); E2: Estradiol; KI: Konfidenzintervall; MBL: menstrueller Blutverlust; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; NRS: numerische Rating-Skala; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|----------------------------|
| Mortalität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

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

a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist

und

b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

ca. 20 160 – 100 840 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ryego (Wirkstoff: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ryego-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin |
|---|---------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat | 1 208,98 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Beobachtendes Abwarten | nicht bezifferbar |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin |
|------------------------------|---------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin |
|--|---------------------------------|
| Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat | 1 208,98 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Chlormadinon | 42,04 € - 84,08 € |
| Levonorgestrel | 111,84 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | 6,99 € |
| Ulipristalacetat | 590,32 € |
| invasive Behandlungsoptionen | |
| Hysterektomie | 3 827,88 € - 5 116,7 € |
| Myomektomie | 3 263,08 € - 4 571,57 € |
| Perkutan-transluminale Gefäßintervention | 4 654,04 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 30. März 2022
BAnz AT 30.03.2022 B1

Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 22.03.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat wie folgt ergänzt:

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:
 - einer symptomorientierten Behandlung:
 - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung [Menorrhagie, Hypermenorrhö] ausreichend ist)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)

- invasiven Behandlungsoptionen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:^{*}

- a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|---|
| Mortalität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Morbidität | ↑ | Vorteil bei menstruellem Blutverlust, Symptomatik und Schmerzen |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↑ | Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität |
| Nebenwirkungen | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |

Erläuterungen:

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

Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2: randomisierte, doppelblinde Studien über 24 Wochen, Relugolix + Estradiol/Norethisteronacetat vs. Placebo

Mortalität

| Endpunkt | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert |
|--------------------------|---------------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|--|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| Gesamt mortalität | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 0 (0) | 127 | 0 (0) | – |
| LIBERTY 2 | 126 | 0 (0) | 129 | 0 (0) | – |

Morbidität

| Endpunkt | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|---------------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|--|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| Bestätigte klinisch relevante Reduktion des menstruellen Blutverlusts (MBL)-Volumens (MBL-Volumen < 80 ml und mindestens 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)^b | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 88 (68,8) | 127 | 15 (11,8) | 5,82 [3,57; 9,50]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 125 | 87 (69,6) | 129 | 6 (4,7) | 14,96 [6,79; 32,97]; < 0,001 |
| Gesamt | | | | | 8,40 [5,53; 12,74]; < 0,001 |

^{*} Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-112) und dem Addendum (A21-112), sofern nicht anders indiziert.



| Endpunkt | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo | | |
|---|---------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|---|---|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert | | |
| Bestätigte Amenorrhö^c | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 67 (52,3) | 127 | 7 (5,5) | 9,50 [4,54; 19,88] | | |
| LIBERTY 2 | 125 | 63 (50,4) | 129 | 4 (3,1) | 16,25 [6,10; 43,32] | | |
| Gesamt | | | | | 11,92 [6,61; 21,50] | | |
| Symptomatik (Symptom Severity Scale des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL)-Fragebogens)^d | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 74 (57,8) | 127 | 39 (30,7) | 1,89 [1,39; 2,55]; < 0,001 | | |
| LIBERTY 2 | 125 | 79 (63,2) | 129 | 42 (32,6) | 1,96 [1,48; 2,59]; < 0,001 | | |
| Gesamt | | | | | 1,92 [1,56; 2,35]; < 0,001 | | |
| Endpunkt Studie | Relugolix + E2/NETA | | | Placebo | | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
| | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE) | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert |
| Schmerz (numerische Rating-Skala)^g | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 127 | 5,4 (3,4) | -2,6 (0,2) | 126 | 5,7 (3,1) | -1,2 (0,2) | -1,42 [-2,06; -0,78]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 124 | 5,7 (3,2) | -2,8 (0,3) | 128 | 5,7 (2,9) | -1,6 (0,3) | -1,24 [-1,92; -0,55]; < 0,001 |
| Gesamt | | | | | | | -1,33 [-1,80; -0,86]; < 0,001 SMD -0,43 [-0,61; -0,26] |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^h | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 99 | 75,9 (17,4) | 5,1 (2,0) ⁱ | 104 | 73,5 (18,5) | 4,8 (2,0) ^j | 0,34 [-5,07; 5,74]; 0,902 ⁱ |
| LIBERTY 2 | 100 | 73,9 (19,3) | 7,6 (2,1) ⁱ | 97 | 75,8 (19,5) | 3,2 (2,2) ^j | 4,33 [-1,23; 9,90]; 0,126 ⁱ |
| Gesamt | | | | | | | 2,29 [-1,59; 6,17]; 0,247 ⁱ |



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Relugolix + E2/NETA | | Placebo | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|--|---------------------|------------------------------------|---------|------------------------------------|------------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Gesamtscore des UFS-QoL^j | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 70 (54,7) | 127 | 37 (29,1) | 1,88 [1,38; 2,58]; < 0,001 |
| LIBERTY 2 | 125 | 80 (64,0) | 129 | 41 (31,8) | 2,02 [1,52; 2,69]; < 0,001 |
| Gesamt | | | | | 1,95 [1,58; 2,41]; < 0,001 |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Relugolix + E2/NETA | | Placebo ^a | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo |
|----------|---------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p Wert |

Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)

| | | | | | |
|-----------|-----|-----------|-----|-----------|---|
| LIBERTY 1 | 128 | 79 (61,7) | 127 | 84 (66,1) | – |
| LIBERTY 2 | 126 | 76 (60,3) | 129 | 76 (58,9) | – |

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

| | | | | | |
|-----------|-----|---------|-----|---------|---------------------------------|
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 2 (1,6) | 3,47 [0,74; 16,40]; 0,172 |
| LIBERTY 2 | 126 | 1 (0,8) | 129 | 4 (3,1) | 0,26 [0,03; 2,26]; 0,370 |
| Gesamt | | | | | 1,34 [0,47; 3,84]; 0,584 |

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)

| | | | | | |
|-----------|-----|---------|-----|----------|--------------------------------|
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 11 (8,7) | 0,63 [0,25; 1,58]; 0,341 |
| LIBERTY 2 | 126 | 5 (4,0) | 129 | 8 (6,2) | 0,64 [0,22; 1,90]; 0,571 |
| Gesamt | | | | | 0,63 [0,31; 1,28]; 0,200 |

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

| | | | | | |
|-----------|-----|---------|-----|---------|--------------------------------|
| LIBERTY 1 | 128 | 7 (5,5) | 127 | 5 (3,9) | 1,39 [0,45; 4,26]; 0,769 |
| LIBERTY 2 | 126 | 3 (2,4) | 129 | 6 (4,7) | 0,51 [0,13; 2,00]; 0,500 |
| Gesamt | | | | | 0,91 [0,39; 2,12]; 0,834 |



| Endpunkt | Relugolix + E2/NETA | | Placebo ^a | | Relugolix + E2/NETA vs. Placebo RR [95 %-KI]; p Wert |
|--|---------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|---|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | |
| Skelettbezogene Ereignisse (SUEs^k) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 1 (0,8) | 127 | 0 (0) | 2,98 [0,12; 72,39]; > 0,999 |
| LIBERTY 2 | 126 | 0 (0) | 129 | 1 (0,8) | 0,34 [0,01; 8,30]; > 0,999 |
| Gesamt | | | | | 1,01 [0,14; 7,17]; 0,994 |
| Vasomotorische Ereignisse (UEs^l) | | | | | |
| LIBERTY 1 | 128 | 19 (14,8) | 127 | 12 (9,4) | 1,57 [0,80; 3,10]; 0,250 |
| LIBERTY 2 | 126 | 8 (6,3) | 129 | 5 (3,9) | 1,64 [0,55; 4,87]; 0,407 |
| Gesamt | | | | | 1,59 [0,89; 2,83]; 0,112 |

^a Dies wird mit Einschränkungen als hinreichende Annäherung an ein abwartendes Vorgehen als eine mögliche Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie) angesehen.

^b Gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zu Woche 24 bestand.

^c Definition Amenorrhö: „Keine Abgabe von Monatshygieneartikeln bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten aufgrund einer berichteten Amenorrhö“ oder „Keine Abgabe von Monatshygieneartikeln aufgrund einer ausbleibenden Regelblutung“ oder „Abgabe von Monatshygieneartikeln mit einem MBL-Volumen von weniger als 5 ml“.

^d Auswertungen zum Anteil der Patientinnen mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (entspricht 15 % bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100) nach 24-wöchiger Behandlung.

^e Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf höheren Patientenzahlen basieren.

^f Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen Studienbeginn und dem jeweiligen Messzeitpunkt dar.

^g Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 10); negative Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.

^h Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand/eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skalenspannweite jeweils 0 bis 100); positive Effekte (Relugolix + E2/NETA vs. Placebo) bedeuten einen Vorteil für Relugolix + E2/NETA.

ⁱ Änderungen zu Woche 24.

^j Auswertungen zum Anteil der Patientinnen mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte (entspricht 15 % bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100) nach 24-wöchiger Behandlung.

^k Operationalisiert als SMQ „Osteoporose/Osteopenie“ (breite Suche) + benutzerdefinierte PT-Zusammenstellung von Frakturen.

^l Operationalisiert über die folgenden 5 PTs: Hyperhidrosis, Wärmegefühl, Hitzewallung, nächtliche Schweißausbrüche, Flush.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); E2: Estradiol; KI: Konfidenzintervall; MBL: menstrueller Blutverlust; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NETA: Norethisteronacetat; NRS: numerische Rating-Skala; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

Es liegen keine Daten vor.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|----------------------------|
| Mortalität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |

Erläuterungen:

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

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

a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist

und

b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

ca. 20 160 bis 100 840 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ryeqo (Wirkstoff: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten patientenindividuell am besten geeignet ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin |
|---|--------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat | 1 208,98 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Beobachtendes Abwarten | nicht bezifferbar |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2022)

b) Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen, für die beobachtendes Abwarten nicht patientenindividuell am besten geeignet ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin |
|---|--------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat | 1 208,98 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Chlormadinon | 42,04 € – 84,08 € |
| Levonorgestrel | 111,84 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: | |
| Ulipristalacetat | 590,32 € |



| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin |
|--|--------------------------------|
| invasive Behandlungsoptionen | |
| Hysterektomie | 3 827,88 € – 5 116,7 € |
| Myomektomie | 3 263,08 € – 4 571,57 € |
| Perkutan-transluminale Gefäßintervention | 4 654,04 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. August 2021 ein Dossier zu der Wirkstoffkombination Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom) - Gemeinsamer Bund



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
- **Handelsname:** Ryeqo
- **Therapeutisches Gebiet:** Uterusmyom (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gedeon Richter Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-721)

Modul 1

(pdf 484,58 kB)

Modul 2

(pdf 294,29 kB)

Modul 3

(pdf 1,20 MB)

Modul 4

(pdf 19,19 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/733/>

01.12.2021 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo®)

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mittleren bis starken Symptomen von Uterusmyomen ist eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:

- abwartendem Vorgehen
- einer symptomorientierten Behandlung:
 - Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist)
 - Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)
- invasiven Behandlungsoptionen

Stand der Information: Februar 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,32 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat - 2021-09-01-D-721*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Januar 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat**

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Gedeon Richter Pharma GmbH | 22.12.2021 |
| Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Universitätsklinikum Münster | 14.12.2021 |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. | 15.12.2021 |
| Prof. Dr. med. P. Hadji Frankfurter Hormon und Myomzentrum Frankfurt am Main | 18.12.2021 |
| ObsEva S.A. | 20.12.2021 |
| Prof. Dr. med. Joseph Neulen Universitätsklinikum Aachen | 21.12.2021 |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 22.12.2021 |
| Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evang. Klinikum Köln-Weyertal | 22.12.2021 |
| Europäische Endometriose Liga (EEL e.V.), Prof. Dr. Stefan P. Renner | 22.12.2021 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Gedeon Richter Pharma GmbH | | | | | | |
| Frau Dr. Mäßen | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Herr Dr. Hartmann | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Brozek | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Frau Dr. Stengel | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. | | | | | | |
| Herr Dr. Wilken | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Dr. Groneberg | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Prof. Dr. med. P. Hadji, Frankfurter Hormon und Myomzentrum, Frankfurt am Main | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Hadji | ja | ja | ja | nein | nein | nein |
| ObsEva S.A. | | | | | | |
| Frau Bestel | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Herr Mitterhofer | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Prof. Dr. med. Joseph Neulen, Universitätsklinikum Aachen | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Neulen | nein | ja | ja | nein | nein | nein |

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Herr Dr. Rasch | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evang. Klinikum Köln-Weyertal | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Römer | nein | ja | ja | nein | nein | nein |
| Europäische Endometriose Liga (EEL e.V.), Prof. Dr. Stefan P. Renner | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Renner | nein | ja | ja | nein | nein | nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Gedeon Richter Pharma GmbH

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 21.12.2021 |
| Stellungnahme zu | Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®) Vorgangsnummer 2021-09-01-D-721 |
| Stellungnahme von | Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH) |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der oral verfügbare Gonadotropin-Releasing-Hormone- (GnRH-)Rezeptor-antagonist Relugolix wurde in Kombination mit Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) entwickelt (Relugolix-Kombinationstherapie: 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA). Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) ist indiziert zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter [1].</p> <p>Die Gedeon Richter Pharma GmbH (im Folgenden: Gedeon Richter) hat am 27.08.2021 ein Dossier für die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat) zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht (Verfahrensnr. 2021-09-01-D-721). Das Verfahren begann am 01.09.2021. Die Dossierbewertung von Ryeqo® erfolgte durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und wurde am 01.12.2021 veröffentlicht (Berichtsnummer Nr. 1251) [2].</p> <p>Vor Einführung von Ryeqo® standen für Frauen mit Symptomen aufgrund von Uterusmyomen nur wenige medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Die meisten dieser Therapieoptionen wurden <i>off label</i> angewandt, milderten nur einzelne Symptome wie die Hypermenorrhoe, wiesen verschiedene Kontraindikationen auf oder ihre langfristige Anwendung wurde durch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil eingeschränkt. Dagegen stellt Ryeqo® eine effektive, sichere und verträgliche Behandlungsoption dar, die langfristig eingenommen werden kann und die Beschwerden der Patientinnen signifikant</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>reduziert sowie die Notwendigkeit von invasiven und teils irreversiblen Eingriffen verzögern oder sogar verhindern könnte.</p> <p>Wie die im Dossier dargestellten beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sowie deren IPD-Meta-Analyse demonstrieren, führt Ryeqo® zu einer deutlichen Reduktion und Normalisierung der Menstruationsblutung bzw. sogar zur Blutungsfreiheit sowie zu einer spürbaren Minderung der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen und damit zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität der betroffenen Patientinnen.</p> <p>Stellungnahme</p> <p>In dem hier vorliegenden Dokument möchte Gedeon Richter insbesondere zu den folgenden Aspekten der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung von Ryeqo® in der Indikation Uterusmyom Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Abwartendes Vorgehen“ als geeignete Therapieoption für die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2• Niedriges Verzerrungspotential der Endpunkte• Aussagesicherheit der Studienergebnisse• Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik <p>Im zweiten Teil dieses Dokuments nimmt Gedeon Richter dann zu weiteren, spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Ryeqo® Stellung.</p> | |

„Abwartendes Vorgehen“ als geeignete Therapieoption für die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2

Position des IQWiG

Das IQWiG bestätigt in der Nutzenbewertung, dass das Placebo-Design der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 in Verbindung mit der erlaubten Begleitmedikation eine hinreichende Annäherung an die Therapieoption „Abwartendes Vorgehen“ darstellt.

Nach Einschätzung des IQWiG kann aber nicht abschließend geklärt werden, ob für einige Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ggf. nicht auch die invasiven Verfahren bzw. Ulipristalacetat im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie geeignet gewesen wären [2]:
„Daher ist unklar, ob für alle diese Patientinnen ein abwartendes Vorgehen die adäquate Therapieoption ist oder ob für einige Patientinnen ggf. eine andere Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre.“

Position von Gedeon Richter

Invasive Eingriffe stellen keine geeignete Therapieoption für die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar:

Generell gilt es zunächst zu beachten, dass insbesondere im hier vorliegenden Anwendungsgebiet die Wünsche und Bedürfnisse der Patientin für die Wahl einer geeigneten Therapie entscheidend sind [3, 4]. Die Therapie sollte dabei immer auf eine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität der Patientin gerichtet sein [5]. So betont auch das IQWiG auf dessen Website „Gesundheitsinformation.de“, dass *„bei der Wahl der Behandlungsmethode [...] die Frage wichtig [ist], [...] wie sie [die Patientin] die Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungen für sich bewertet.“*[6]

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Weiterhin hebt das IQWiG auch in der Nutzenbewertung zur Relugolix-Kombinationstherapie die Bedeutung des Patientenwunsches hervor, der stets zu berücksichtigen sei [2]: <i>„Ein allgemeingültiger Behandlungsalgorithmus für Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen existiert nicht und die zur Behandlung gewählte Therapieoption hängt sehr von der persönlichen Situation der Frauen, dem subjektiv empfundenen Leidensdruck und deren Behandlungswunsch ab.“</i></p> <p>Nach Ansicht von Gedeon Richter muss daher die Zustimmung der Patientinnen zur Teilnahme an den Studien LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 als eindeutige Präferenz der Patientinnen für eine medikamentöse, nicht invasive Behandlung verstanden werden. Wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung aufführt, war <i>„ein Einschlusskriterium der beiden Studien [...], dass innerhalb von 6 Monaten nach der Aufnahme in die Studie und somit während der gesamten Studiendauer keine invasiven Verfahren [...] zur Behandlung der Uterusmyome“</i> geplant waren [2]. Somit waren die eingeschlossenen Patientinnen mindestens zum Zeitpunkt der Studie nicht für invasive Behandlungsoptionen geeignet bzw. die Patientinnen hatten für sich die Entscheidung getroffen, dass sie (mindestens für den Zeitraum der Studie) einen medikamentösen Therapieansatz gegenüber einer invasiven Behandlungsoption bevorzugen. Selbst unter der Annahme, dass ggf. für einige dieser Patientinnen ein invasiver Eingriff aus medizinischer Perspektive besser geeignet gewesen wäre, so muss doch stets gelten, dass die individuellen Präferenzen und Behandlungswünsche der jeweiligen Patientinnen als maßgeblich für die Therapieentscheidung einzustufen sind.</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Weiterhin bestand selbstverständlich für die Patientinnen die Möglichkeit einer invasiven Behandlung, sofern diese medizinisch indiziert war. Wie das IQWiG anmerkt, war „im Verlauf der Studie[n] [...] eine invasive Behandlung der Uterusmyome in Ausnahmefällen erlaubt“. So wurde in LIBERTY 2 bei einer Patientin eine Hysterektomie durchgeführt.</p> <p>Der auch durch die Teilnahme an LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 illustrierte Wunsch nach medikamentösen anstatt invasiven Behandlungsoptionen spiegelt sich auch bei Befragungen von betroffenen Patientinnen wider: So äußerten in einer US-amerikanischen Studie 79 % der befragten Patientinnen den Wunsch nach nicht invasiven Verfahren zur Behandlung ihrer durch Uterusmyome verursachten Symptome [7].</p> <p>Zweifellos stellen die invasiven Verfahren noch immer eine wichtige Behandlungsmöglichkeit bei Uterusmyomen dar, insbesondere nach Ausschöpfung medikamentöser Therapieoptionen [6]. Dennoch muss bei all diesen Eingriffen das Risiko von Komplikationen und Langzeitfolgen mit dem zu erwartenden Nutzen für die Patientin abgewogen werden. Weiterhin sind die verschiedenen Verfahren jeweils nur für bestimmte Patientinnen geeignet:</p> <p>Bei der Myomembolisation (uterine Arterienembolisation) werden die Blutgefäße, die das Myom versorgen, verschlossen. Abhängig von der Lage der Myome kann dieses Verfahren nicht bei allen Patientinnen durchgeführt werden [4]. Bei 3 % der Patientinnen kommt es infolge der Behandlung zu Entzündungen der Gebärmutter, Gefäßverletzungen oder tiefen Beinvenenthrombosen [6]. Außerdem können sich nach der Behandlung neue Myome bilden. Etwa 30 % der Frauen benötigen eine</p> | <p>Invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation können hingegen je nach Lage, Größe und Komplexität der Myome einen kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellen. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie hingegen keine Option. Insgesamt sind die invasiven Verfahren mit möglichen Eingriff-assoziierten Komplikationen und Risiken (wie z.B. der Beeinträchtigung der Fertilität bei einer Myomektomie) verbunden und kommen nicht für alle Patientinnen in Frage. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei den organerhaltenden invasiven Verfahren wiederholte Behandlungen notwendig sein können.</p> <p>Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen eine</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>weitere Behandlung in den ersten fünf Jahren nach dem Eingriff aufgrund erneuter Symptome [3]. Diese Behandlungsmethode ist nicht für Frauen mit aktuellem oder zukünftigem Kinderwunsch geeignet, da die Fertilität durch diesen Eingriff beeinträchtigt werden kann [8, 9].</p> <p>Bei der Myomektomie (Myomenukleation) werden die Myome operativ entfernt. Abhängig von der Größe und Anzahl der Myome und dem damit einhergehenden Risiko einer perioperativen Blutung sowie einer ausgeprägten Narbenbildung kann diese Behandlungsmethode nicht bei allen Patientinnen durchgeführt werden [6]. Wie auch bei der Myomembolisation kommt es nach dem Eingriff häufig zum Wachstum neuer Myome und damit zu erneuten Symptomen. So treten bei bis circa 19 % der Patientinnen nach einer Myomektomie innerhalb von fünf Jahren erneut Myome auf [10-12]. Bei circa 10 % der Patientinnen wird innerhalb von fünf bis zehn Jahren nach einer Myomektomie eine Hysterektomie durchgeführt [13, 14]. Circa 5 % der Patientinnen sind von Komplikationen wie Verletzungen im Bauchraum betroffen [6]. Im Rahmen einer laparoskopischen Myomektomie oder einer Myomektomie per Laparotomie können in seltenen Fällen Verwachsungen auftreten, die die Fertilität beeinträchtigen [6, 15]. In Einzelfällen kann aufgrund von schweren Komplikationen eine Hysterektomie, also die Entfernung der Gebärmutter, notwendig werden [16].</p> <p>Die Hysterektomie stellt die einzige endgültige Behandlungsoption für Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen dar. Eine Hysterektomie ist jedoch nur bei Frauen indiziert, deren Familienplanung abgeschlossen ist [3, 4]. Bei diesem Eingriff treten bei circa 5 % der Patientinnen intra- und postoperative Komplikationen wie Verletzungen des Urogenital- oder des Magendarmtrakts oder der</p> | <p>patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung (Ulipristalacetat und Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Blutgefäße auf [17]. 2 % der betroffenen Frauen benötigen eine erneute Operation oder einen weiteren Krankenhausaufenthalt [6]. Darüber hinaus werden die langfristigen gesundheitlichen Folgen einer Hysterektomie einschließlich eines früheren Eintritts in die Menopause [18], eines erhöhten Risikos für Stressharninkontinenz [19] sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen zunehmend anerkannt [20, 21]. Gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur „Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen“ sollte eine Hysterektomie nur „bei symptomatischem Uterus myomatosus, abgeschlossener Familienplanung, Versagen von Behandlungsalternativen und/oder Wunsch der Patientin“ in Erwägung gezogen werden [3]. Insbesondere auch im Hinblick darauf, dass sich die Myome mit Eintritt in die Menopause zurückbilden [6], sollten daher sofern möglich invasive Eingriffe vermieden werden.</p> <p>Des Weiteren muss in Anbetracht der beschriebenen, mit den invasiven Verfahren einhergehenden Risiken und Komplikationen auch die Eignung der in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossenen Patientinnen für diese Verfahren diskutiert werden:</p> <p>Wie verschiedene Studien zeigen konnten, treten Komplikationen nach gynäkologischen Eingriffen, wie beispielsweise Infektionen an der Operationsstelle, Wundheilungsstörungen und venöse Thromboembolien bei übergewichtigen Frauen häufiger als bei normalgewichtigen Frauen auf [22-24]. In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wiesen zu Studienbeginn knapp 54 % der eingeschlossenen Patientinnen einen BMI > 30 kg/m² auf (Tabelle 1).</p> | <p>Beobachtendes Abwarten kommt insbesondere für die Frauen in Betracht, die eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweisen und bei denen der subjektive Leidensdruck dies zulässt.</p> <p>Die Studienteilnehmerinnen von LIBERTY 1/2 wiesen jedoch bei Studienbeginn eine starke Hypermenorrhö (durchschnittliches MBL-Volumen von ca. 210 bis 250 ml pro Zyklus) auf und litten unter weiteren Symptomen wie Uterusmyom-bedingte Schmerzen (91 %), Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend (93 %) oder Fatigue (95 %). Daher bestehen, wie im Folgenden näher beschrieben wird, Unsicherheiten, ob beobachtendes Abwarten für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 patientenindividuell am besten geeignet war.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------|--|-------------|--------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|----------------|--|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------|---|---|-----------|---|-----------|---|-----------|---|--|--|--|--|--|--|--|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---|--|
| <p>Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – BMI und Hämoglobinwerte zu Baseline</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">LIBERTY 1</th> <th colspan="2">LIBERTY 2</th> <th colspan="3">Gepoolte Daten</th> </tr> <tr> <th>Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128)^a</th> <th>Placebo (N = 127)^a</th> <th>Relugolix-Kombinations-therapie (N = 125)^a</th> <th>Placebo (N = 129)^a</th> <th>Relugolix-Kombinations-therapie (N = 253)^a</th> <th>Placebo (N = 256)^a</th> <th>Gesamt (N = 509)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">BMI-Kategorie [n (%)]</td> </tr> <tr> <td>< 30 kg/m²</td> <td>61 (47,7 %)</td> <td>54 (42,5 %)</td> <td>58 (46,4 %)</td> <td>61 (47,3 %)</td> <td>119 (47,0 %)</td> <td>115 (44,9 %)</td> <td>234 (46,0 %)</td> </tr> <tr> <td>≥ 30 kg/m²</td> <td>67 (52,3 %)</td> <td>73 (57,5 %)</td> <td>66 (52,8 %)</td> <td>68 (52,7 %)</td> <td>133 (52,6 %)</td> <td>141 (55,1 %)</td> <td>274 (53,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0,8 %)</td> <td>0</td> <td>1 (0,4 %)</td> <td>0</td> <td>1 (0,2 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Hämoglobinwert-Kategorie I [n (%)]</td> </tr> <tr> <td>< 12 g/dL</td> <td>80 (62,5 %)</td> <td>84 (66,1 %)</td> <td>79 (63,2 %)</td> <td>94 (72,9 %)</td> <td>159 (62,8 %)</td> <td>178 (69,5 %)</td> <td>337 (66,2 %)</td> </tr> <tr> <td>≥ 12 g/dL</td> <td>48 (37,5 %)</td> <td>43 (33,9 %)</td> <td>46 (36,8 %)</td> <td>35 (27,1 %)</td> <td>94 (37,2 %)</td> <td>78 (30,5 %)</td> <td>172 (33,8 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Hämoglobinwert-Kategorie II [n (%)]</td> </tr> <tr> <td>< 10,5 g/dL</td> <td>41 (32,0 %)</td> <td>28 (22,0 %)</td> <td>39 (31,2 %)</td> <td>46 (35,7 %)</td> <td>80 (31,6 %)</td> <td>74 (28,9 %)</td> <td>154 (30,3 %)</td> </tr> <tr> <td>≥ 10,5 g/dL</td> <td>87 (68,0 %)</td> <td>99 (78,0 %)</td> <td>86 (68,8 %)</td> <td>83 (64,3 %)</td> <td>173 (68,4 %)</td> <td>182 (71,1 %)</td> <td>355 (69,7 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: mITT-Population</p> | | | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Gepoolte Daten | | | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 125) ^a | Placebo (N = 129) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 253) ^a | Placebo (N = 256) ^a | Gesamt (N = 509) ^a | BMI-Kategorie [n (%)] | | | | | | | | < 30 kg/m ² | 61 (47,7 %) | 54 (42,5 %) | 58 (46,4 %) | 61 (47,3 %) | 119 (47,0 %) | 115 (44,9 %) | 234 (46,0 %) | ≥ 30 kg/m ² | 67 (52,3 %) | 73 (57,5 %) | 66 (52,8 %) | 68 (52,7 %) | 133 (52,6 %) | 141 (55,1 %) | 274 (53,8 %) | Unbekannt | 0 | 0 | 1 (0,8 %) | 0 | 1 (0,4 %) | 0 | 1 (0,2 %) | Hämoglobinwert-Kategorie I [n (%)] | | | | | | | | < 12 g/dL | 80 (62,5 %) | 84 (66,1 %) | 79 (63,2 %) | 94 (72,9 %) | 159 (62,8 %) | 178 (69,5 %) | 337 (66,2 %) | ≥ 12 g/dL | 48 (37,5 %) | 43 (33,9 %) | 46 (36,8 %) | 35 (27,1 %) | 94 (37,2 %) | 78 (30,5 %) | 172 (33,8 %) | Hämoglobinwert-Kategorie II [n (%)] | | | | | | | | < 10,5 g/dL | 41 (32,0 %) | 28 (22,0 %) | 39 (31,2 %) | 46 (35,7 %) | 80 (31,6 %) | 74 (28,9 %) | 154 (30,3 %) | ≥ 10,5 g/dL | 87 (68,0 %) | 99 (78,0 %) | 86 (68,8 %) | 83 (64,3 %) | 173 (68,4 %) | 182 (71,1 %) | 355 (69,7 %) | <p>Auch wenn davon ausgegangen wird, dass die Patientinnen für den Zeitraum der Studie bewusst auf invasive Verfahren als Therapieoption verzichtet haben und keine offensichtlich zwingende medizinische Indikation vorlag, könnte für einen gewissen Anteil eingeschlossener Patientinnen, insbesondere für diejenigen mit hohem Blutverlust während der Menstruation, eine invasive Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen sein als beobachtendes Abwarten mit beschriebener Begleitmedikation. Ähnlich verhält es sich mit den medikamentösen Optionen, die für einzelne Patientinnen eine geeignete Behandlung hätte darstellen können: Ulipristalacetat für Studienteilnehmerinnen, die ein invasives Verfahren ablehnen oder bereits einen vorherigen Eingriff aufgrund von Uterusmyomen hatten, und Gestagene für Patientinnen ohne entsprechende Kontraindikationen, bei denen die Behandlung der Blutungssymptomatik im Vordergrund stand.</p> <p>Gleichzeitig stellen für manche Patientinnen trotz ausgeprägter Symptomatik und hohem Leidensdruck weder invasive Eingriffe noch Ulipristalacetat oder Gestagene, z.B. aufgrund vorliegender Kontraindikationen und der eingeschränkten Indikationsstellung, eine individuell adäquate Option dar. Wie hoch der Anteil dieser Patientinnen in den Studien LIBERTY 1/2 war, lässt sich aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten.</p> <p>Insgesamt werden die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 trotz der beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.</p> | |
| | | | | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Gepoolte Daten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 125) ^a | | Placebo (N = 129) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 253) ^a | Placebo (N = 256) ^a | Gesamt (N = 509) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMI-Kategorie [n (%)] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 30 kg/m ² | 61 (47,7 %) | 54 (42,5 %) | 58 (46,4 %) | 61 (47,3 %) | 119 (47,0 %) | 115 (44,9 %) | 234 (46,0 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 30 kg/m ² | 67 (52,3 %) | 73 (57,5 %) | 66 (52,8 %) | 68 (52,7 %) | 133 (52,6 %) | 141 (55,1 %) | 274 (53,8 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unbekannt | 0 | 0 | 1 (0,8 %) | 0 | 1 (0,4 %) | 0 | 1 (0,2 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hämoglobinwert-Kategorie I [n (%)] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 12 g/dL | 80 (62,5 %) | 84 (66,1 %) | 79 (63,2 %) | 94 (72,9 %) | 159 (62,8 %) | 178 (69,5 %) | 337 (66,2 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 12 g/dL | 48 (37,5 %) | 43 (33,9 %) | 46 (36,8 %) | 35 (27,1 %) | 94 (37,2 %) | 78 (30,5 %) | 172 (33,8 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hämoglobinwert-Kategorie II [n (%)] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 10,5 g/dL | 41 (32,0 %) | 28 (22,0 %) | 39 (31,2 %) | 46 (35,7 %) | 80 (31,6 %) | 74 (28,9 %) | 154 (30,3 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 10,5 g/dL | 87 (68,0 %) | 99 (78,0 %) | 86 (68,8 %) | 83 (64,3 %) | 173 (68,4 %) | 182 (71,1 %) | 355 (69,7 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Außerdem ist zu beachten, dass infolge der anhaltenden, zu starken Menstruationsblutungen sich bei vielen Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen eine sekundäre Anämie entwickeln kann. Dies war auch bei circa 66 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu Baseline der Fall (Hämoglobinwert < 12 g/dl). Bei ca. 30 % der Patientinnen wurde sogar ein Hämoglobinwert < 10,5 g/dl zu</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Baseline gemessen (Tabelle 1). Wie verschiedene Studien zeigen konnten, besteht, selbst bei einem nur leichten Ausmaß der Anämie, ein erhöhtes Risiko von peri- und postoperativen Komplikationen [25-29].</p> <p>Zusammenfassend vertritt Gedeon Richter daher die Position, dass im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Präferenzen der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 die invasiven Verfahren – mindestens zum Zeitpunkt der Studien – nicht für die Studienteilnehmerinnen geeignet waren.</p> <p><i>Ulipristalacetat stellt <u>keine</u> geeignete Therapieoption für die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar:</i></p> <p><u>Sicherheitsbedenken</u></p> <p>Aus Sicht von Gedeon Richter ist die Benennung von Ulipristalacetat als weitere Therapieoption neben den Gestagenen im Rahmen einer symptomorientierten Behandlung aufgrund der bestehenden Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos einer Leberschädigung durch Ulipristalacetat als kritisch zu beurteilen [30, 31].</p> <p>Bereits im Jahr 2018 hatte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC</i>) zusätzliche Maßnahmen für Ulipristalacetat 5 mg beschlossen, die das Risiko für das Auftreten von Leberschädigungen bei mit Ulipristalacetat 5 mg behandelten Patientinnen minimieren sollten. In Deutschland veröffentlichte</p> | <p>Ulipristalacetat ist aufgrund eines erhöhten Risikos für Leberschäden nur für einen sehr eingeschränkten Patientenkreis zugelassen (prämenopausale Frauen mit Uterusmyomen, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten mehr gibt; d. h. eine Embolisation von Uterusmyomen und/oder chirurgische Eingriffe nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind). Unter Berücksichtigung fehlender Alternativen und entsprechendem Leidensdruck, kann Ulipristalacetat im individuellen Fall jedoch eine Option im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 03.08.2018 einen entsprechenden Rote-Hand-Brief [32]. Ulipristalacetat 5 mg war vor Einleitung dieses Risikobewertungsverfahrens durch die EMA in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Ulipristalacetat ist indiziert zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist.• Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter.“ <p>Im März 2020 wurde dann ein erneutes Risikobewertungsverfahren zu Ulipristalacetat 5 mg eingeleitet [33, 34]. Ursächlich war abermals das Risiko für Leberschädigungen, das zuvor bereits zum Rote-Hand-Brief geführt hatte. Dieses Risiko wurde nun zunächst vom PRAC und anschließend erstmals auch vom Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>, CHMP) der EMA bewertet.</p> <p>Im Rahmen der Überprüfung kam der PRAC zu der Einschätzung, dass es keine Faktoren gebe, anhand derer hinsichtlich der Leberschädigungen besonders gefährdete Patientinnen charakterisiert werden könnten. Außerdem konnte der PRAC keine geeigneten Maßnahmen zur Risikoreduktion identifizieren. Aufgrund dessen sprach sich der PRAC gegen die Verkehrsfähigkeit von Ulipristalacetat in der Europäischen Union (EU) aus. Der CHMP bestätigte die Bewertung des PRAC zur Einschätzung des Risikos einer Leberschädigung.</p> | <p>Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung (Ulipristalacetat und Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Allerdings kam der CHMP im November 2020 zur Einschätzung, dass der Nutzen von Ulipristalacetat bei Patientinnen ohne Behandlungsalternativen die beobachteten Anwendungsrisiken dennoch überwiege. Infolgedessen sprach der CHMP die Empfehlung aus, Ulipristalacetat für die Behandlung prämenopausaler Frauen, die nicht operiert werden können oder bei denen eine Operation nicht erfolgreich war, weiterhin zur Verfügung zu stellen [31].</p> <p>Dieser Einschätzung des CHMP folgte die Europäische Kommission Anfang dieses Jahrs. Die Zulassung von Ulipristalacetat 5 mg wurde mit einem neuen Anwendungsgebiet wiederhergestellt. Das neue Anwendungsgebiet stellt im Vergleich zum ursprünglichen Anwendungsgebiet eine Eingrenzung der Patientenpopulation dar, bei der eine Behandlung mit Ulipristalacetat 5 mg angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>„Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind.“</i> <p>Ulipristalacetat darf somit nicht mehr präoperativ zur Kontrolle der Symptome von Uterusmyomen eingesetzt werden. Gemäß den Angaben in der Fachinformation von Esmya® muss bei der Einnahme von Ulipristalacetat eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte erfolgen [30]:</p> <p>Aufgrund der ausgeführten Sicherheitsbedenken ist daher aus Sicht von Gedeon Richter die Eignung von Ulipristalacetat 5 mg als regelhafte Therapieoption weiterhin fraglich. Zu einer ähnlichen Einschätzung kam auch die Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), die im</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs zur zVT befragt wurde [35]. Diese schrieb:</p> <p><i>„Die Therapie mit dem selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristalacetat (Esmya®) wird [...] nicht mehr empfohlen“.</i></p> <p>Diese sehr eindeutige Formulierung der DGGG sollte nach Einschätzung von Gedeon Richter bei jeder Therapieentscheidung berücksichtigt werden.</p> <p><u>Fehlende Eignung der Patientinnen in LIBERTY1 und LIBERTY2 für die Behandlung mit Ulipristalacetat</u></p> <p>Gemäß Fachinformation ist Ulipristalacetat 5 mg lediglich noch für Patientinnen indiziert, „für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und / oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind“ [30]. Wie auch vom IQWiG angemerkt, hatten sich aber nur 10,8 % der Patientinnen (insgesamt 55 Patientinnen) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 bereits einen vorherigen invasiven Eingriff aufgrund von Uterusmyomen unterzogen (vgl. hierzu auch Tabelle 4-21 in Modul 4; Seite 110). Ein Großteil dieser Patientinnen, nämlich 48 der insgesamt 55 Patientinnen, unterzogen sich dabei einer Myomektomie. Hierbei ist unklar, bei wie vielen dieser Patientinnen dieser Eingriff jeweils überhaupt als fehlgeschlagen zu werten ist. Auch in der Fachinformation von Esmya® ist nicht näher definiert, wann ein solcher Eingriff als fehlgeschlagen gilt. (Ein mögliches Szenario wäre hier beispielsweise, dass bei einer Patientin zwar erfolgreich ein Myom entfernt wird, im Zeitverlauf dann aber wieder ein Myom an einer anderen Lokalisation auftritt. Die Einstufung eines Eingriffs als fehlgeschlagen würde in solch einem Fall wohl jeweils</p> | <p>Es wird auf die Kommentierungen auf S. 20 und 21 verwiesen.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>vom behandelnden Arzt oder der behandelten Ärztin abhängen). Insgesamt muss daher davon ausgegangen werden, dass nur ein sehr geringer Prozentsatz dieser Patientinnen überhaupt für eine Behandlung mit Ulipristalacetat infrage gekommen wäre.</p> <p>Darüber hinaus hatten nur 5,7 % der Patientinnen in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 angegeben, dass sie bereits zuvor gezielt medikamentöse Therapien wie GnRH-Agonisten zur Behandlung von Uterusmyomen erhalten haben (siehe auch Modul 4; Tabelle 4-22). Dagegen haben 94,3 % der eingeschlossenen Patientinnen angegeben, noch keine gezielte medikamentöse Therapie zur Behandlung ihrer Uterusmyome erhalten zu haben. Somit wurden bei diesen Patientinnen noch nicht alle Therapieoptionen ausgeschöpft. Aufgrund dessen sind diese 94,3 % der Patientinnen auch nicht für eine Behandlung mit Ulipristalacetat geeignet. Ulipristalacetat sollte aufgrund des Risikos einer Leberschädigung nur als die letzte verbliebene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft und erst nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen in Betracht gezogen werden (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1.2) [36, 37].</p> <p>Zusammenfassend kann Ulipristalacetat daher nicht als geeignete Therapieoption für die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 angesehen werden.</p> <p>Gesamtfazit</p> <p>Insgesamt muss daher festgestellt werden, dass für die eingeschlossenen Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 weder die invasiven Eingriffe noch Ulipristalacetat geeignet waren. Lediglich das „abwartende Vorgehen“ kam im Rahmen der patientenindividuellen Therapie für diese Patientinnen infrage. Nach Ansicht von Gedeon Richter sind daher auch</p> | <p>Vorrangig wird zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf die Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgestellt. Es ist unklar, ob für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 beobachtendes Abwarten die patientenindividuell geeignetste Behandlungsoption war oder ob nicht</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>die beiden Single-Komparator-Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 bzw. deren Meta-Analyse geeignet, um einen Zusatznutzen für die entsprechende Teilpopulation abzuleiten [37].</p> | <p>andere Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie besser geeignet gewesen wären. In der Gesamtschau resultiert daher bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p> |
| <p>Niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte</p> <p>Position des IQWiG</p> <p>Das IQWiG stuft in der Nutzenbewertung von Ryeqo® das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte als hoch ein:</p> <p><i>„Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ist in beiden Studien hoch, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs.</i></p> <p><i>Das hohe Verzerrungspotenzial ist hauptsächlich dadurch begründet, dass in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 der Anteil an Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch (vor Erreichen der geplanten Behandlungsdauer von 24 Wochen) mit jeweils ca. 20 % hoch war [...] und diese Patientinnen nicht bzw. nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden. [...] Die Abbruchgründe (hauptsächlich Widerruf der Einwilligung, UEs, mangelnde Wirksamkeit und Loss-to-Follow-up) sind dabei potenziell informativ und unterscheiden sich zudem teilweise zwischen den Studienarmen (z. B. „Widerruf der Einwilligung“, LIBERTY 2: 10,3 % [Relugolix + E2/NETA] vs. 4,7 % [Placebo] der Patientinnen). Der pU macht keine Angaben zu Rückläufen zu den in den Studien eingesetzten Fragebogen, die ggf. Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Abbrüche ermöglichen könnten. Aus den vorliegenden Angaben in den Studienberichten (Summary of Exposure) geht hervor, dass ein</i></p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>relevanter Teil der Patientinnen bereits in der ersten Hälfte (\cong 12 Wochen) der Studien abgebrochen hat und damit deren Beobachtungszeit wesentlich verkürzt ist. Insgesamt ergibt sich daher für die Ergebnisse aller Endpunkte außer Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial.“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Aus Sicht von Gedeon Richter ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse der Endpunkte als niedrig einzustufen. Die Gründe hierfür sind nachfolgend aufgeführt:</p> <p>a) Therapieabbrüche</p> <p>Hinsichtlich der Therapieabbrüche ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo. So haben, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, 79,5 % bzw. 80,5 % der Patientinnen (gepoolte Daten), die die Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo erhalten haben, die 24-wöchige Behandlung vollständig abgeschlossen. Die Behandlung zu Woche 12 haben 85,4 % bzw. 89,5 % der Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo abgeschlossen. Die Gründe für die Therapieabbrüche sind ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt. Weiterhin ist aus Sicht von Gedeon Richter an dieser Stelle unklar, inwiefern insbesondere, das vom IQWiG genannte Beispiel „<i>Widerruf der Einwilligung</i>“ als „<i>potenziell informativ</i>“ einzustufen ist, da in der Nutzenbewertung keine näheren Ausführungen hierzu gemacht wurden. Es liegen keine konkreten Anhaltspunkte für eine informative Zensurierung vor.</p> | <p>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ist, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, in beiden Studien hoch.</p> <p>Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt bei niedrigem Verzerrungspotenzial eine reduzierte Aussagesicherheit vor.</p> |

Tabelle 2: Übersicht der Therapieabbrüche

| | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Gepoolte Daten | |
|--|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|
| | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 128) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 126) ^a | Placebo (N = 129) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 254) ^a | Placebo (N = 257) ^a |
| Behandlung vollständig abgeschlossen | | | | | | |
| Patientinnen, die die 24-wöchige Behandlung vollständig abgeschlossen haben | 100 (78,1 %) | 105 (82,0 %) | 102 (81,0 %) | 102 (79,1 %) | 202 (79,5 %) | 207 (80,5 %) |
| Patientinnen, die die ersten 12 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben | 106 (82,8 %) | 114 (89,1 %) | 111 (88,1 %) | 116 (89,9 %) | 217 85,4 % | 230 89,5 % |
| Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch | | | | | | |
| Unerwünschtes Ereignis | 7 (5,5 %) | 5 (3,9 %) | 2 (1,6 %) | 6 (4,7 %) | 9 (3,5 %) | 11 (4,3 %) |
| Protokollabweichung | 1 (0,8 %) | 0 | 1 (0,8 %) | 1 (0,8 %) | 2 (0,8 %) | 1 (0,4 %) |
| <i>Lost to Follow-Up</i> | 1 (0,8 %) | 5 (3,9 %) | 4 (3,2 %) | 7 (5,4 %) | 5 (2,0 %) | 12 (4,7 %) |
| Widerruf der Einwilligung | 10 (7,8 %) | 7 (5,5 %) | 13 (10,3 %) | 6 (4,7 %) | 23 (9,1 %) | 13 (5,1 %) |
| Mangelnde Wirksamkeit | 4 (3,1 %) | 3 (2,3 %) | 2 1,6 % | 1 (0,8 %) | 6 (2,4 %) | 4 (1,6 %) |
| Schwangerschaft | 0 | 1 (0,8 %) | 0 | 1 (0,8 %) | 0 | 2 (0,8 %) |
| Andere Gründe | 5 (3,9 %) | 1 (0,8 %) | 1 (0,8 %) | 5 (3,9 %) | 6 (2,4 %) | 6 (2,3 %) |

a: Alle randomisierten Patientinnen

Außerdem waren wie bereits in Modul 4 in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.1 (ab S. 409) dargestellt, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) in beiden Studien sowohl unter der Relugolix-Kombinationstherapie als auch unter Placebo selten.

Darüber hinaus ist die durchschnittliche Behandlungsdauer unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo sowohl in LIBERTY 1 als auch in LIBERTY 2 vergleichbar (Tabelle 3). Die **durchschnittliche Behandlungsdauer** liegt dabei bei **21,98** bzw.

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--------------------------------|---|--------------------------------|--|---|--------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|-------|-------|-------|-------|---|
| <p>22,74 Wochen unter Ryeqo®. Diese Ergebnisse werden durch den jeweils ebenfalls in Tabelle 3 angegebenen Median bestätigt.</p> <p>Tabelle 3: Behandlungsdauer in LIBERTY 1 und LIBERTY 2</p> <table border="1" data-bbox="170 483 1075 740"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">LIBERTY 1</th> <th colspan="2">LIBERTY 2</th> </tr> <tr> <th>Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)^a</th> <th>Placebo (N = 127)^a</th> <th>Relugolix-Kombinationstherapie (N = 126)^a</th> <th>Placebo (N = 129)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Behandlungsdauer in Wochen</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>21,98 (7,406)</td> <td>23,25 (6,528)</td> <td>22,74 (6,618)</td> <td>22,96 (6,160)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>24,86</td> <td>25,29</td> <td>25,07</td> <td>25,00</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>a: Safety Population</small></p> <p>b) Darstellung der Rückläufe</p> <p>Entgegen der Aussage des IQWiG, dass „keine Angaben zu Rückläufen zu den in den Studien eingesetzten Fragebögen“ gemacht wurden, möchte Gedeon Richter darauf hinweisen, dass diese Informationen in den jeweiligen Tabellen in Modul 4 aufgeführt sind. Exemplarisch wird nachfolgend auf einige der entsprechenden Tabellen verwiesen (Angaben zu den Rückläufen finden sich jeweils in der vierten Spalte der entsprechenden Tabellen unter „n %“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz gemessen anhand der NRS <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergebnisse der Einzelstudien: <ul style="list-style-type: none"> – Tabelle 4-78 (S. 229 in Modul 4): Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ○ Ergebnisse der Meta-Analyse: | | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 126) ^a | Placebo (N = 129) ^a | Behandlungsdauer in Wochen | | | | | Mittelwert (SD) | 21,98 (7,406) | 23,25 (6,528) | 22,74 (6,618) | 22,96 (6,160) | Median | 24,86 | 25,29 | 25,07 | 25,00 | <p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
| | | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 126) ^a | Placebo (N = 129) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Behandlungsdauer in Wochen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mittelwert (SD) | 21,98 (7,406) | 23,25 (6,528) | 22,74 (6,618) | 22,96 (6,160) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | 24,86 | 25,29 | 25,07 | 25,00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Tabelle 4-79 (S. 235 in Modul 4): Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (MITT)“ • Symptomschwere gemessen anhand des UFS-QoL-Fragebogens <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergebnisse der Einzelstudien: <ul style="list-style-type: none"> - Tabelle 4-83 (S. 239 in Modul 4): Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der <i>Symptom Severity</i>-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ○ Ergebnisse der Meta-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> - Tabelle 4-84 (S. 244 in Modul 4): Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der <i>Symptom Severity</i>-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des UFS-QoL Gesamt-Scores <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergebnisse der Einzelstudien: <ul style="list-style-type: none"> - Tabelle 4-139 (S. 344 in Modul 4): Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ○ Ergebnisse der Meta-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> - Tabelle 4-140 (S. 349 in Modul 4): Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite“ | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Zusammenfassend illustrieren die in den Tabellen enthaltenen Rücklaufquoten eine zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo vergleichbare Anzahl an Patientinnen zum Zeitpunkt der einzelnen Visiten sowie auch zum Abschluss der Behandlung zu Woche 24. So beträgt auf Ebene der Meta-Analyse der Unterschied der Rücklaufquoten jeweils weniger als 5 % zwischen den Patientinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie und unter Placebo zu allen erhobenen Messzeitpunkten.</p> <p>c) Umgang mit fehlenden Werten</p> <p>Der Umgang mit fehlenden Werten erfolgte für alle Endpunkte gemäß den Vorgaben im gemeinsamen Statistisches Analyseplan (SAP) der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2.</p> <p>Responder-Analysen</p> <p>Für die im Dossier dargestellten Auswertungen der binären Endpunkte wurden fehlende Werte gemäß den Vorgaben im SAP behandelt:</p> <p><u>Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens</u></p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben“ basiert auf dem zu Woche 24 ermittelten MBL-Volumen. Dabei wurde die Compliance der Patientinnen hinsichtlich der Rückgabe der Hygieneartikel und dem Ausfüllen des elektronischen Tagebuchs berücksichtigt (für Details sei an dieser Stelle auf die Abschnitte 7.3.2 und 7.3.4 des SAP hingewiesen). Um den Responder-Status der Patientinnen zu definieren, wurde für die dargestellten Analysen gemäß den Angaben im gemeinsamen SAP der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 der folgende Umgang mit fehlenden Werten definiert (siehe Tabelle 4):</p> | <p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Tabelle 4: Bestimmung des Responder-Status für die Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens

| Behandlungs- exposition [Wochen] | Sammlung der Hygieneartikel | Gemessenes MBL-Volumen | Gründe dafür, dass keine Hygieneartikel zurückgegeben wurden | Responder-Status |
|---|---|--|---|--|
| < 4 | - | - | - | Imputiert als Non-Responder |
| ≥ 4 | 100 % Compliance | - | - | Basierend auf dem gemessenen MBL-Volumen |
| | < 100 % Compliance | MBL-Volumen ≥ 80 ml oder < 50 Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens | - | Imputiert als Non-Responder basierend auf dem gemessenen MBL-Volumen |
| | | MBL-Volumen < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens | - | Basierend auf dem imputierten MBL-Volumen |
| | Keine Sammlung von Hygiene- artikeln | - | Amenorrhoe berichtet | Als Responder imputiert |
| | | | Schmierblutung oder MBL-Volumen < 5 ml sowie Bestätigung der Amenorrhoe durch Einträge in das elektronische Tagebuch ^a | Als Responder imputiert |
| Schmierblutung oder MBL-Volumen < 5 ml allerdings ohne Bestätigung durch die Einträge im elektronischen Tagebuch; es liegen für mindestens 8 Wochen Messwerte für das MBL-Volumen vor | | | Basierend auf dem imputierten MBL-Volumen | |
| | | Schmierblutung oder MBL-Volumen < 5 ml konnten nicht durch die Einträge im elektronischen Tagebuch bestätigt werden; es liegen für weniger als 8 Wochen Messwerte für das MBL-Volumen vor. | Imputiert als Non-Responder | |

a: Definiert als Patientinnen, die die folgenden Kriterien erfüllen: Einträge in das elektronische Tagebuch > 70 % und nicht mehr als 3 aufeinanderfolgende Tage ohne Eintrag und nicht mehr als 5 Tage mit Blutungen / Schmierblutungen und Verwendung von Hygieneartikeln (für Details sei an dieser Stelle auf Tabelle 5 des SAP der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 verwiesen)

Dieses Vorgehen wurde bei allen im Dossier dargestellten Auswertungen der binären Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens angewandt.

Außerdem wurden im Rahmen der Auswertung der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Endpunkt (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens) berechnet, die im jeweiligen <i>Clinical Study Report</i> (CSR) der Studien dargestellt. Nachfolgend werden zwei der durchgeführten Analysen, die im CSR von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 detailliert dargestellt sind, näher beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sensitivitätsanalyse „Non-Responder“: Um die möglichen Auswirkungen eines vorzeitigen Abbruchs auf den primären Endpunkt zu bewerten, wurde für den primären Endpunkt eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der der Responder-Status der Patientinnen wie folgt definiert wurde: Patientinnen, die die Studienmedikation während der ersten 4 Wochen abgesetzt haben oder die die Studienmedikation zwischen Woche 4 und Woche 12 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer Operation oder eines anderen Eingriffs wegen starker Menstruationsblutungen, einer mangelnden Wirksamkeit, oder aufgrund von Blutungsbeschwerden abgesetzt haben, wurden als Non-Responder gewertet.• Sensitivitätsanalyse „Multiple Imputation“: Im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation ergänzt. Diese Analyse liefert potenziell unverzerrte Schätzungen, wenn mindestens die <i>Missing At Random</i>(MAR)-Annahme gilt (für Details sei an dieser Stelle auf den gemeinsamen Statistischen Analyseplan (SAP) der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 verwiesen (ab S. 45)). Partiiell oder komplett fehlende Werte wurden in einem ersten Schritt mittels einer Markov Chain Monte Carlo Imputation in ein „<i>monotone missing pattern</i>“ gebracht. | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--------------------------------|---|--------------------------------|--|---|--------------------------------|---|--------------------------------|--|--|--|--|--|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|---------|---------|---------|---------|--|
| <p>Anschließend wurden die restlichen fehlenden Werte mittels einer Regressionsmethode ersetzt. Dadurch entstanden 100 komplette Datensätze, die ausgewertet und zu einem Wert kombiniert wurden.</p> <p>Tabelle 5: Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt</p> <table border="1" data-bbox="170 552 1088 927"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">LIBERTY 1</th> <th colspan="2">LIBERTY 2</th> </tr> <tr> <th>Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)^a</th> <th>Placebo (N = 127)^a</th> <th>Relugolix-Kombinationstherapie (N = 126)^a</th> <th>Placebo (N = 129)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens: Sensitivitätsanalysen</td> </tr> <tr> <td>Ergebnisse der im Dossier dargestellten Auswertung (vgl. Tabelle 4-27; S. 121 in Modul 4)</td> <td>94 (73,4 %)^a</td> <td>24 (18,9 %)^a</td> <td>89 (71,2 %)^a</td> <td>19 (14,7 %)^a</td> </tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse „Non-Responder“</td> <td>93 (72,66 %)^a</td> <td>25 (19,69 %)^a</td> <td>88 (70,40 %)^a</td> <td>21 (16,28 %)^a</td> </tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse „Multiple Imputation“</td> <td>71,81 %</td> <td>19,46 %</td> <td>70,63 %</td> <td>16,96 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: mITT Population</p> <p>Die in Tabelle 5 aufgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die primäre Analyse des Wirksamkeitsendpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ über beide Studien hinweg. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.</p> <p><u>Binärer Endpunkte zur Amenorrhoe bzw. zur dauerhafte Amenorrhoe</u></p> <p>Die Kriterien zur Bestimmung einer Amenorrhoe sind in Modul 4 in Tabelle 4-58 (S. 188) zusammengefasst.</p> | | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 126) ^a | Placebo (N = 129) ^a | MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens: Sensitivitätsanalysen | | | | | Ergebnisse der im Dossier dargestellten Auswertung (vgl. Tabelle 4-27; S. 121 in Modul 4) | 94 (73,4 %) ^a | 24 (18,9 %) ^a | 89 (71,2 %) ^a | 19 (14,7 %) ^a | Sensitivitätsanalyse „Non-Responder“ | 93 (72,66 %) ^a | 25 (19,69 %) ^a | 88 (70,40 %) ^a | 21 (16,28 %) ^a | Sensitivitätsanalyse „Multiple Imputation“ | 71,81 % | 19,46 % | 70,63 % | 16,96 % | |
| | | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 126) ^a | Placebo (N = 129) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens: Sensitivitätsanalysen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ergebnisse der im Dossier dargestellten Auswertung (vgl. Tabelle 4-27; S. 121 in Modul 4) | 94 (73,4 %) ^a | 24 (18,9 %) ^a | 89 (71,2 %) ^a | 19 (14,7 %) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sensitivitätsanalyse „Non-Responder“ | 93 (72,66 %) ^a | 25 (19,69 %) ^a | 88 (70,40 %) ^a | 21 (16,28 %) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sensitivitätsanalyse „Multiple Imputation“ | 71,81 % | 19,46 % | 70,63 % | 16,96 % | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--------|------|----------------|--|---|-----------------|--|--|-----------------|---|--|-----------------|---|--|-----------------|---|---|--|
| <p>Weiterhin sind nachfolgend in Tabelle 6 die Kriterien aufgeführt, die zur Bestimmung einer dauerhaften Amenorrhoe herangezogen wurden. Beispielsweise wurde gemäß dieser Definition eine dauerhafte Amenorrhoe erreicht, wenn bei der Patientin in Woche 4 eine Amenorrhoe eintrat und diese bei allen nachfolgenden Visiten bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation ebenfalls berichtet wurde.</p> <p>Tabelle 6: Kriterien zur Bestimmung einer dauerhaften Amenorrhoe</p> <table border="1" data-bbox="170 644 1093 1351"> <thead> <tr> <th data-bbox="170 644 331 727">Zeitpunkt</th> <th colspan="2" data-bbox="331 644 1093 687">Amenorrhoe</th> </tr> <tr> <th data-bbox="170 687 331 727"></th> <th data-bbox="331 687 712 727">Beginn</th> <th data-bbox="712 687 1093 727">Ende</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="170 727 331 871">Woche 8</td> <td data-bbox="331 727 712 871"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 4 festgestellt </td> <td data-bbox="712 727 1093 871"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 8 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 871 331 1015">Woche 12</td> <td data-bbox="331 871 712 1015"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 8 festgestellt </td> <td data-bbox="712 871 1093 1015"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 12 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 1015 331 1158">Woche 16</td> <td data-bbox="331 1015 712 1158"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 12 festgestellt </td> <td data-bbox="712 1015 1093 1158"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 16 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 1158 331 1302">Woche 20</td> <td data-bbox="331 1158 712 1302"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 16 festgestellt </td> <td data-bbox="712 1158 1093 1302"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 20 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 1302 331 1351">Woche 24</td> <td data-bbox="331 1302 712 1351"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 20 festgestellt </td> <td data-bbox="712 1302 1093 1351"> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 24 festgestellt </td> </tr> </tbody> </table> | Zeitpunkt | Amenorrhoe | | | Beginn | Ende | Woche 8 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 4 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 8 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. | Woche 12 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 8 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 12 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. | Woche 16 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 12 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 16 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. | Woche 20 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 16 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 20 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. | Woche 24 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 20 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 24 festgestellt | |
| Zeitpunkt | Amenorrhoe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Beginn | Ende | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Woche 8 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 4 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 8 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Woche 12 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 8 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 12 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Woche 16 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 12 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 16 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Woche 20 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 16 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe wurde in Woche 20 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Woche 24 | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 20 festgestellt | <ul style="list-style-type: none"> Amenorrhoe zu Woche 24 festgestellt | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><u>Binäre Endpunkte zur Numerischen Rating-Skala und zum UFS-QoL-Fragebogen</u></p> <p>Für die binären Endpunkte zum UFS-QoL-Fragebogen wurden Patientinnen mit fehlenden Werten jeweils als „Non-Responder“ gewertet.</p> <p>Für die Responder-Analysen zur NRS wurde jeweils der maximale NRS-Score während der letzten 35 Behandlungstage herangezogen, dabei wurde der maximale NRS-Score aus allen nicht fehlenden Werten berechnet. Somit ergab sich bei fehlenden Werten innerhalb der letzten 35 Behandlungstage der maximale NRS-Score aus den nicht fehlenden Werten. Patientinnen, die ausschließlich fehlende Werte hatten, wurden als „Non-Responder“ gewertet. Der maximale NRS-Score zu Baseline entsprach dem maximalen NRS-Score innerhalb der letzten 35 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>Kontinuierliche Variablen</p> <p>Für kontinuierliche Variablen wurden Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und <i>Treatment-by-Visit Interaction</i> als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wurde über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges' g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges' g ist Placebo. Die Berechnung der Mittelwertdifferenzen erfolgte basierend auf einem MMRM-Modell unter einer <i>Missing at Random</i>-Annahme ohne</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Imputation fehlender Werte. Für alle Auswertungen der stetigen Endpunkte wurden nur Patientinnen in die Analysen eingeschlossen, für die jeweils ein Wert zu Studienbeginn und zu einem weiteren, späteren Zeitpunkt im Verlauf der Studie vorlag.</p> <p><u>Stetige Endpunkte zur Reduktion des MBL-Volumens</u></p> <p>Für die Auswertungen der stetigen Endpunkte zur Reduktion des MBL-Volumens („Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens“, „Absolute Reduktion des MBL-Volumens“) wurden ausschließlich beobachtete Messwerte des MBL-Volumens herangezogen; es erfolgte keine Imputation fehlender Werte. Im Rahmen des MMRM-Modells wurden nur Patientinnen berücksichtigt, bei denen ein Messwert des MBL-Volumens zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Messwert zu einem späteren Zeitpunkt im Studienverlauf vorlag. Durch die Anwendung des MMRM-Modells wurden fehlende Daten von Patientinnen, die in das Modell aufgenommen wurden, durch die Annahme eines zufälligen Fehlens von Daten (<i>Missing At Random</i>) berücksichtigt. Dieser Ansatz folgt den im CSR dargestellten Analysen.</p> <p>Time-to-Event-Analysen</p> <p>In den <i>Time-to-Event</i>-Analysen wurden Studienabbrecher durch Zensurierung berücksichtigt.</p> <p><u>Endpunkt zur Normalisierung des MBL-Volumens</u></p> <p>Für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ wurde zunächst der Responder-Status, wie im SAP vorgegeben, anhand der Angaben in Tabelle 4 ermittelt.</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>d) Vorgaben im Methodenpapier des IQWiG</p> <p>Wie das IQWiG im Methodenpapier 6.0 schreibt, ist ein nicht zufälliger Ausschluss anzunehmen, „[...] wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Studienteilnehmer zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist“ [38]. Da hier aber kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Therapieabbrüche zwischen den jeweiligen dargestellten Studienarmen (Relugolix-Kombinationstherapie vs. Placebo) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 beobachtet wurde, liefern die Daten keinerlei Hinweis auf einen nicht zufälligen Ausschluss.</p> <p>Fazit</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass Patientinnen mit einem vorzeitigen Therapieabbruch adäquat in den dargestellten Analysen berücksichtigt wurden und geeignete Ersetzungsstrategien für die Auswertungen gewählt wurden. Weiterhin waren die Behandlungsdauern jeweils in beiden Studienarmen über beide Studien hinweg nahezu identisch. Ferner waren die Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo) vergleichbar. Zwischen den Behandlungsarmen wurden außerdem keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund von UE beobachtet. Es liegen keine konkreten Anhaltspunkte für eine informative Zensurierung bzw. für ein hohes Verzerrungspotential auf Ebene der Endpunkte durch die Therapieabbrüche vor.</p> <p>Insgesamt demonstrieren die in Modul 4 dargestellten Endpunkte zur Morbidität als auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl auf Einzelstudien- als auch auf Ebene der Meta-Analyse einen</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>konsistenten, positiven Effekt bei einer gleichzeitig hohen Aussagesicherheit.</p> | |
| <p>Aussagesicherheit der Studienergebnisse</p> <p>Position des IQWiG</p> <p>In seiner zusammenfassenden Einschätzung der Aussagesicherheit kommt das IQWiG zu folgendem Schluss [2]:</p> <p><i>„Auf Basis der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“</i></p> <p>Dies begründet das IQWiG mit den <i>„Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2“</i> (vgl. hierzu auch den Abschnitt: <i>„Abwartendes Vorgehen“</i> als geeignete Therapieoption für die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2). Weiterhin stuft das IQWiG, wie bereits im vorherigen Abschnitt (Niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte) beschrieben, <i>„das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte (mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs) [...] in beiden Studien [als] hoch“</i> ein.</p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>In den vorherigen Abschnitten dieser Stellungnahme wurden die vom IQWiG geäußerten Unsicherheiten im Detail adressiert (vgl. Abschnitt: <i>„Abwartendes Vorgehen“</i> als geeignete Therapieoption für die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2, S. 4ff.; sowie Abschnitt: <i>Niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte</i>, S. 14 ff.).</p> | <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Phase-III Studien LIBERTY 1/2, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtenden Abwarten untersuchte.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Wie zuvor beschrieben, wurden Patientinnen mit einem vorzeitigen Therapieabbruch adäquat in den Auswertungen berücksichtigt und geeignete Ersetzungsstrategien für die Analysen durchgeführt. Sowohl die Behandlungsdauer als auch die Therapieabbrüche aufgrund von UE waren über beide Studien hinweg in den dargestellten Behandlungsarmen nahezu identisch. Es liegen keine konkreten Anhaltspunkte für eine informative Zensierung vor. Die in Modul 4 dargestellten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität demonstrieren sowohl auf Einzelstudien- als auch auf Ebene der Meta-Analyse einen konsistenten und klinisch relevanten Effekt zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie bei einer gleichzeitig hohen Aussagesicherheit.</p> <p>Hinsichtlich der Eignung der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für „Abwartendes Vorgehen“ kann – wie in dieser Stellungnahme detailliert begründet wurde (vgl. Abschnitt: „Abwartendes Vorgehen“ als geeignete Therapieoption für die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2, S. 4 ff.), für die eingeschlossenen Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie lediglich das „abwartende Vorgehen“ als geeignet eingestuft werden. Weder die invasiven Eingriffe noch Ulipristalacetat stellen für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen eine geeignete Therapieoption dar.</p> <p>Somit ist die Aussagesicherheit der vorgelegten Evidenz als Beleg einzustufen.</p> | <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ist, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, in beiden Studien hoch. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt bei niedrigem Verzerrungspotenzial eine reduzierte Aussagesicherheit vor.</p> <p>Vorrangig wird jedoch zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf die Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgestellt. Es ist unklar, ob für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 beobachtendes Abwarten die patientenindividuell geeignetste Behandlungsoption war oder ob nicht andere Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie besser geeignet gewesen wären. In der Gesamtschau resultiert daher bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p> |
| <p>Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Position des IQWiG</p> <p>Das IQWiG kommt in der hier vorliegenden Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass „<i>die Endpunkte bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, Schmerz (NRS), und Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) [...] der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</i>“ zuzuordnen sind [2].</p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Die Ausprägung der durch Uterusmyome verursachten Symptome ist abhängig von der Lage, der Größe sowie der Anzahl der Myome [39]. Dabei ist aber vor allem der subjektive Leidensdruck der Patientinnen bei Hypermenorrhoe (zu starke Menstruationsblutungen), Dysmenorrhoe (Menstruationsschmerzen), Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) und weiteren myombedingten Beschwerden wie Druckschmerz entscheidend [39]. Insbesondere die Hypermenorrhoe stellt für die Patientinnen ein stark belastendes Symptom dar [40, 41]. Während der durchschnittliche Blutverlust bei gesunden Frauen nur circa 30 bis 40 ml beträgt, ist die Hypermenorrhoe als Blutverlust von mehr als 80 ml pro Zyklus definiert [42]. In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wiesen zu Studienbeginn die Patientinnen ein stark erhöhtes Blutvolumen auf (Tabelle 7). Bei ungefähr einem Drittel der Patientinnen wurde sogar ein durchschnittlicher Blutverlust von ≥ 225 ml ermittelt.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Tabelle 7: Blutvolumen der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu Studienbeginn

| | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | |
|---|--|-------------------|--|-------------------|
| | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128) | Placebo (N = 127) | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 125) | Placebo (N = 129) |
| Mittleres MBL-Volumen [ml] | | | | |
| MW (SD) | 239,44 (180,292) | 218,76 (125,039) | 246,72 (186,027) | 211,75 (129,903) |
| Mittleres MBL-Volumen \geq 225 ml | | | | |
| \geq 225 ml | 44 (34,4 %) | 42 (33,1 %) | 45 (36,0 %) | 43 (33,3 %) |

Dieser hohe Blutverlust wird von betroffenen Frauen als eine starke Beeinträchtigung ihres körperlichen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens wahrgenommen und führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen [43]. So beschreibt das IQWiG auf dessen Website „Gesundheitsinformation.de“ sehr eindrücklich die Belastung der Patientinnen durch die von Uterusmyomen verursachten Symptome: *„heftige Regelschmerzen und starke Regelblutungen [können für die Patientinnen] sehr belastend sein“* und die *„starke[n] Regelblutungen [...] empfinden viele Frauen als unangenehm und lästig, manchmal auch [als] peinlich und mitunter angsteinflößend“* [6].

Außerdem können anhaltende, starke Menstruationsblutungen zu einer sekundären Anämie und dadurch bedingter Fatigue, körperlicher Schwäche, Belastungsdyspnoe sowie zu einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko führen [25-29]. In der Tat wies auch ein Großteil der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu Baseline eine Anämie (Hämoglobinwert < 12 g/dl) auf (Tabelle 8):

Tabelle 8: Hämoglobinwerte der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu Baseline

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | |
|--|---|---|---|----------------------|--|
| | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | |
| | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128) | Placebo (N = 127) | Relugolix-Kombinationstherapie (N = 125) | Placebo (N = 129) | |
| Hämoglobinwert-Kategorien [n (%)] | | | | | |
| < 8 g/dL | 2 (1,6 %) | 0 | 1 (0,8 %) | 5 (3,9 %) | |
| ≥ 8 – < 10,5 g/dL | 39 (30,5 %) | 28 (22,0 %) | 38 (30,4 %) | 41 (31,8 %) | |
| ≥ 10,5 – < 12 g/dL | 39 (30,5 %) | 56 (44,1 %) | 40 (32,0 %) | 48 (37,2 %) | |
| ≥ 12 g/dL | 48 (37,5 %) | 43 (33,9 %) | 46 (36,8 %) | 35 (27,1 %) | |
| <p>Außerdem können wie das IQWiG beschreibt die „<i>starke[n] Schmerzen [...] jeden Monat für Tage das Alltagsleben beeinträchtigen und normale Aktivitäten behindern</i>“ [6]. So gaben zu Studienbeginn insgesamt 46,0 % der Patientinnen an, unter starken Schmerzen zu leiden (definiert als NRS-Score > 6; vgl. Tabelle 9).</p> | | | | | |

Tabelle 9: Schwere der Uterusmyom-bedingten Symptome zu Studienbeginn

| | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Gepoolte Daten | | |
|--|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|
| | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 125) ^a | Placebo (N = 129) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 253) ^a | Placebo (N = 256) ^a | Gesamt (N = 509) ^a |
| Maximaler NRS-Score für Uterusmyom-assoziierten Schmerz [n (%)] | | | | | | | |
| ≤ 6 | 64 (50,0 %) | 65 (51,2 %) | 71 (56,8 %) | 68 (52,7 %) | 135 (53,4 %) | 133 (52,0 %) | 268 (52,7 %) |
| > 6 | 63 (49,2 %) | 61 (48,0 %) | 52 (41,6 %) | 58 (45,0 %) | 115 (45,5 %) | 119 (46,5 %) | 234 (46,0 %) |
| Unbekannt | 1 (0,8 %) | 1 (0,8 %) | 2 (1,6 %) | 110 (43,3 %) | 3 (1,2 %) | 4 (1,6 %) | 7 (1,4 %) |
| UFS-QoL Symptom Severity-Skala | | | | | | | |
| 0 – < 25 Punkte | 7 (5,5 %) | 6 (4,7 %) | 6 (4,8 %) | 4 (3,1 %) | 13 (5,1 %) | 10 (3,9 %) | 23 (4,5 %) |
| 25 – < 50 Punkte | 37 (28,9 %) | 25 (19,7 %) | 32 (25,6 %) | 36 (27,9 %) | 69 (27,3 %) | 61 (23,8 %) | 130 (25,5 %) |
| 50 – < 75 Punkte | 54 (42,2 %) | 64 (50,4 %) | 49 (39,2 %) | 54 (41,9 %) | 103 (40,7 %) | 118 (46,1 %) | 221 (43,4 %) |
| 75 – < 100 Punkte | 28 (21,9 %) | 32 (25,2 %) | 36 (28,8 %) | 33 (25,6 %) | 64 (25,3 %) | 65 (25,4 %) | 129 (25,3 %) |
| Unbekannt | 2 (1,6 %) | 0 | 2 (1,6 %) | 2 (1,6 %) | 4 (1,6 %) | 2 (0,8 %) | 6 (1,2 %) |

a: mITT-Population

Dies zeigt sich auch in der Betrachtung der Symptomschwere zu Studienbeginn, die mittels der *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL erhoben wurde. 68,7 % der Patientinnen wiesen zu Studienbeginn Werte ≥ 50 Punkten auf. Niedrige Werte entsprechen einer geringen Symptomschwere, während höhere Werte eine ausgeprägte Symptomatik anzeigen [44]. Der Mittelwert der Symptomschwere, gemessen anhand der *Symptom Severity*-Skala lag zu Studienbeginn bei circa 60 Punkten, dies entspricht einer schweren Symptomatik (Tabelle 10)[44]. In der Studie von Spies et al. wurde gezeigt, dass Patienten mit schweren Symptomen einen durchschnittlichen Wert von 64 Punkten auf der *Symptom-Severity*-Skala erreichten [44].

Tabelle 10: Symptomschwere und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu Studienbeginn

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | |
|---|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|
| | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Gepoolte Daten | | | | | | | | |
| | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 125) ^a | Placebo (N = 129) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 253) ^a | Placebo (N = 256) ^a | | | | | | | |
| UFS-QoL Symptom Severity-Skala | | | | | | | | | | | | | |
| MW (SD) | 55,7 (20,46) | 61,1 (18,97) | 59,9 (22,06) | 60,1 (19,60) | 57,8 (21,33) | 60,6 (19,26) | | | | | | | |
| Unbekannt | 2 | 0 | 2 | 2 | 4 | 2 | | | | | | | |
| UFS-QoL Gesamt-Score | | | | | | | | | | | | | |
| MW (SD) | 38,1 (20,43) | 34,3 (20,45) | 38,1 (23,30) | 36,5 (20,66) | 38,1 (21,85) | 35,4 (20,54) | | | | | | | |
| Unbekannt | 2 | 0 | 2 | 2 | 4 | 2 | | | | | | | |
| a: mITT-Population | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Darüber hinaus führen symptomatische Uterusmyome und der daraus resultierende Leidensdruck zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen [40, 45]. So berichten Patientinnen von Beeinträchtigungen ihrer sozialen Interaktionen, ihres Familienlebens, ihrer Partnerschaft und ihres Sexuallebens, ihrer Arbeitsproduktivität sowie ihrer täglichen Aktivitäten [7, 46-48]. Diese Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich auch bei der Betrachtung des UFS-QoL Gesamt-Scores der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu Studienbeginn. So lag der mittlere Wert des UFS-QoL Gesamt-Scores zu Studienbeginn bei ungefähr 37 Punkten (Tabelle 10). Niedrige Werte deuten dabei auf eine stark beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität hin. In der Publikation von Spies et al. erreichten gesunde Studienteilnehmer einen UFS-QoL Gesamt-Score von circa 86 Punkten, während Patientinnen mit einer schweren Symptomatik nur einen UFS-QoL Gesamt-Score von circa 38 Punkten erreichten [44].</p> | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Auch das IQWiG schildert detailliert, wie die Uterusmyom-bedingten Symptome sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle Lebensbereiche der betroffenen Frauen auswirken: <i>„Starke Beschwerden können die Stimmung trüben und dazu führen, dass man sich gereizt und unleidlich fühlt. Dies kann die Partnerschaft in Mitleidenschaft ziehen [...]. Manche Frauen haben Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs, möchten deshalb weniger Sex oder vermeiden ihn ganz“</i> [6]. Durch die Uterusmyome wird auch das Körpergefühl der Patientinnen stark beeinträchtigt: <i>„[...] viele fühlen sich insgesamt weniger attraktiv. Für manche fühlt es sich an, als würde etwas Fremdes, Unkontrollierbares in ihnen wachsen“</i> [6].</p> <p>Zusammenfassend ist Gedeon Richter daher der Ansicht, dass die Symptomatik (hinsichtlich des Blutverlustes, der Schmerzen, der Symptomschwere und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) der eingeschlossenen Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 als schwer einzustufen ist.</p> <p>In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich daher für die Relugolix-Kombinationstherapie bei der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> | <p>Zusammenfassend werden die vorhandenen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Relugolix/E2/NETA gegenüber dem beobachtenden Abwarten in Bezug auf die Endpunkte menstrueller Blutverlust (bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, bestätigte Amenorrhö), Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamtscore des UFS-QoL) in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------|---|---|
| Seite 29; Seite 45 (Tabelle 15) | <p>Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Für die Nutzenbewertung wird die Reduktion des maximalen NRS-Scores innerhalb der letzten 35 Tage vor einer Visite basierend auf der gesamten Studienpopulation herangezogen (Änderung gegenüber Studienbeginn bezogen auf alle Visiten im Studienverlauf). Es werden die Analysen basierend auf stetigen Daten (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn), anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) betrachtet.“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter Gedeon Richter begrüßt die Anerkennung des stetigen Endpunktes „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite“ basierend auf der gesamten MITT-Population durch das IQWiG.</p> <p><i>Quantifizierbarkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens</i> Allerdings möchte Gedeon Richter an dieser Stelle gerne die Gelegenheit nutzen, um hinsichtlich der Quantifizierbarkeit des Ausmaßes des Zusatznutzen bei stetigen Endpunkten anhand der standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD; hier Hedges' g) auf den Entwurf des Methodenpapiers Version 6.1 hinzuweisen [49]. Darin</p> | <p>Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung „Reduktion des maximalen NRS-Scores innerhalb der letzten 35 Tage vor einer Visite“ basierend auf der gesamten Studienpopulation herangezogen und die Änderung gegenüber Studienbeginn bezogen auf alle Visiten im Studienverlauf betrachtet.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>werden in Tabelle 6 (S. 70 des Methodenpapiers Version 6.1) konkrete Schwellenwerte für die SMD zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens genannt. So wird eine SMD = 0,2 als Schwellenwert für einen geringen Zusatznutzen festgelegt. Folglich sollten die genannten Schwellenwerte nach Ansicht von Gedeon Richter bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für diesen Endpunkt berücksichtigt werden. Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt für diesen Endpunkt -0,43 [-0,61; -0,26]. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein geringer Zusatznutzen zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.</p> <p><i>Responder-Analysen zu Uterusmyom-bedingten Schmerzen</i></p> <p>Außerdem möchte Gedeon Richter darauf hinweisen, dass zusätzlich zu der in der Nutzenbewertung herangezogenen Auswertung des stetigen Endpunktes „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite“ zusätzlich in Modul 4 auch verschiedene Responder-Analysen enthalten sind:</p> | <p>In der Metaanalyse der Studien zeigt sich für den Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Der 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.1 des Moduls 4 (S. 209 ff.) sind die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (<i>Pain Evaluable Population</i>) • <i>Post-hoc</i> definierte Sensitivitätsanalysen basierend auf der gesamten mITT-Population <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.2 des Moduls 4 (S. 217 ff.) ist außerdem die folgende Analyse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (<i>Pain Evaluable Population</i>) <p>Aus Sicht von Gedeon Richter sollte der Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage“ basierend auf der gesamten mITT-Population für die Nutzenbewertung ebenfalls herangezogen werden.</p> <p>Im CSR von LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 wurde diese Analyse basierend auf der sogenannten <i>Pain Evaluable Population</i></p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>durchgeführt. Diese wurde definiert als Patientinnen der mITT-Population, die einen maximalen NRS-Score von ≥ 4 zu Baseline aufwiesen und an mindestens 28 Tagen [80 % der letzten 35 Behandlungstage] NRS-Scores in ihrem elektronischen Tagebuch eingetragen hatten. Die entsprechende Analyse wurden für das Dossier zusätzlich auch basierend auf der gesamten mITT-Population post-hoc berechnet (vgl. S. 213 ff. in Modul 4).</p> <p>Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage“ zeigt in der gesamten mITT-Population einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,97 (95 % KI: [1,52; 2,54], $p < 0,0001$; vgl. Tabelle 4-73; S. 216).</p> <p>Außerdem wurden weitere Responder-Analysen im Rahmen dieser Stellungnahme <i>post-hoc</i> berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert“ basierend auf der gesamten mITT-Population <p>Diese Responder-Analyse ist im CSR von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 bereits für die <i>Pain Evaluable Population</i> dargestellt.</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)“ basierend auf der gesamten mITT-Population <p>Gemäß den Vorgaben des IQWiG [38, 49] wurde diese Auswertung mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite der Numerischen Rating-Skala (NRS) berechnet. Die NRS umfasst einen Bereich von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz), wobei die möglichen Punktzahlen nur ganzzahlige Werte annehmen. Daher wurde eine Verringerung um 15 % des Skalenspannweite als eine Reduktion um ≥ 2 Punkte operationalisiert.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)“ aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 11 dargestellt.</p> <p>In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 60,2 % bzw. 56,8 % der Patientinnen eine ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert. Im Placebo-Arm trifft dies auf 39,4 % bzw. 39,5 % der</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,53 [1,18; 1,98], p = 0,0009 bzw. 1,44 [1,11; 1,88], p = 0,0051).</p> <p>Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> | |

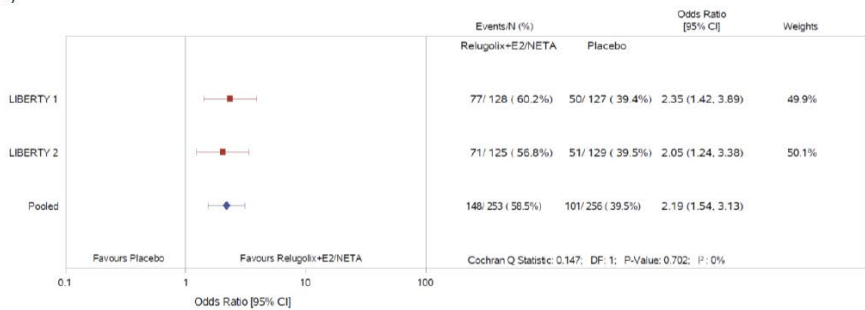
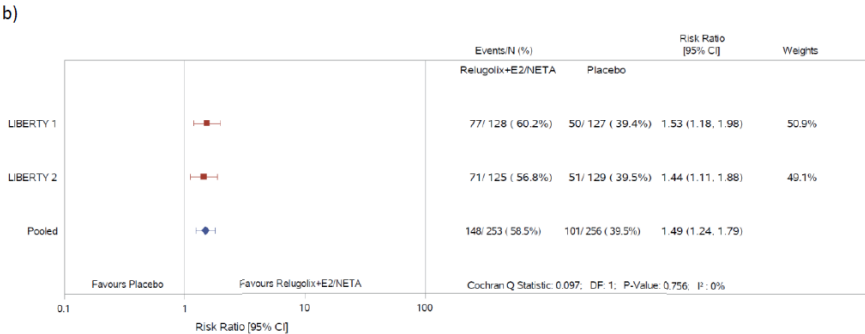
Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|--|--|------------|---|-------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|------------------|--|--|--|--|--|--|-------------------|-----|-----------|------|------|------|--------|---------|-----|-----------|--------------|--------------|--------------|------------------|--|--|--|--|--|--|-------------------|-----|-----------|------|------|------|--------|---------|-----|-----------|--------------|--------------|--------------|--|
| | <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)</th> </tr> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR¹ [95 % KI]</th> <th>RR² [95 % KI]</th> <th>RD³ [95 % KI]</th> <th>p-Wert⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">LIBERTY 1</td> </tr> <tr> <td>Relugolix+E2/NETA</td> <td>128</td> <td>77 (60,2)</td> <td>2,35</td> <td>1,53</td> <td>0,21</td> <td rowspan="2">0,0009</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>127</td> <td>50 (39,4)</td> <td>[1,42; 3,89]</td> <td>[1,18; 1,98]</td> <td>[0,09; 0,33]</td> </tr> <tr> <td colspan="7">LIBERTY 2</td> </tr> <tr> <td>Relugolix+E2/NETA</td> <td>125</td> <td>71 (56,8)</td> <td>2,05</td> <td>1,44</td> <td>0,18</td> <td rowspan="2">0,0052</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>129</td> <td>51 (39,5)</td> <td>[1,24; 3,38]</td> <td>[1,11; 1,88]</td> <td>[0,05; 0,30]</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.</p> <p>² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet.</p> <p>³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.</p> <p>⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>In Abbildung 1 und in Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35</p> | Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT) | | | | | | | Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ | LIBERTY 1 | | | | | | | Relugolix+E2/NETA | 128 | 77 (60,2) | 2,35 | 1,53 | 0,21 | 0,0009 | Placebo | 127 | 50 (39,4) | [1,42; 3,89] | [1,18; 1,98] | [0,09; 0,33] | LIBERTY 2 | | | | | | | Relugolix+E2/NETA | 125 | 71 (56,8) | 2,05 | 1,44 | 0,18 | 0,0052 | Placebo | 129 | 51 (39,5) | [1,24; 3,38] | [1,11; 1,88] | [0,05; 0,30] | |
| Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 128 | 77 (60,2) | 2,35 | 1,53 | 0,21 | 0,0009 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo | 127 | 50 (39,4) | [1,42; 3,89] | [1,18; 1,98] | [0,09; 0,33] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 125 | 71 (56,8) | 2,05 | 1,44 | 0,18 | 0,0052 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo | 129 | 51 (39,5) | [1,24; 3,38] | [1,11; 1,88] | [0,05; 0,30] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT Population)“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran’s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0\%$), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer $\geq 30\%$ Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT Population) (RR [95 % KI]: 1,49 [1,24; 1,79], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|---|---------------------|---------|---------------------|---------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|-----------------|-------------------|--|--|--------------|---------|---------------------|---------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|-----------------|-------------------|--|--|
| | <p>a)</p>  <table border="1" data-bbox="302 550 1164 861"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events/N (%)</th> <th>Placebo</th> <th>Odds Ratio [95% CI]</th> <th>Weights</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>77/128 (60.2%)</td> <td>50/127 (39.4%)</td> <td>2.35 (1.42, 3.69)</td> <td>49.9%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>71/125 (56.8%)</td> <td>51/129 (39.5%)</td> <td>2.05 (1.24, 3.38)</td> <td>50.1%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>148/253 (58.5%)</td> <td>101/256 (39.5%)</td> <td>2.19 (1.54, 3.13)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Cochran Q Statistic: 0.147; DF: 1; P-Value: 0.702; I²: 0%</p> <p>b)</p>  <table border="1" data-bbox="302 901 1164 1236"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events/N (%)</th> <th>Placebo</th> <th>Risk Ratio [95% CI]</th> <th>Weights</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>77/128 (60.2%)</td> <td>50/127 (39.4%)</td> <td>1.53 (1.18, 1.98)</td> <td>50.9%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>71/125 (56.8%)</td> <td>51/129 (39.5%)</td> <td>1.44 (1.11, 1.88)</td> <td>49.1%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>148/253 (58.5%)</td> <td>101/256 (39.5%)</td> <td>1.49 (1.24, 1.79)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Cochran Q Statistic: 0.097; DF: 1; P-Value: 0.756; I²: 0%</p> | | Events/N (%) | Placebo | Odds Ratio [95% CI] | Weights | LIBERTY 1 | 77/128 (60.2%) | 50/127 (39.4%) | 2.35 (1.42, 3.69) | 49.9% | LIBERTY 2 | 71/125 (56.8%) | 51/129 (39.5%) | 2.05 (1.24, 3.38) | 50.1% | Pooled | 148/253 (58.5%) | 101/256 (39.5%) | 2.19 (1.54, 3.13) | | | Events/N (%) | Placebo | Risk Ratio [95% CI] | Weights | LIBERTY 1 | 77/128 (60.2%) | 50/127 (39.4%) | 1.53 (1.18, 1.98) | 50.9% | LIBERTY 2 | 71/125 (56.8%) | 51/129 (39.5%) | 1.44 (1.11, 1.88) | 49.1% | Pooled | 148/253 (58.5%) | 101/256 (39.5%) | 1.49 (1.24, 1.79) | | |
| | Events/N (%) | Placebo | Odds Ratio [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 77/128 (60.2%) | 50/127 (39.4%) | 2.35 (1.42, 3.69) | 49.9% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 71/125 (56.8%) | 51/129 (39.5%) | 2.05 (1.24, 3.38) | 50.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 148/253 (58.5%) | 101/256 (39.5%) | 2.19 (1.54, 3.13) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Events/N (%) | Placebo | Risk Ratio [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 77/128 (60.2%) | 50/127 (39.4%) | 1.53 (1.18, 1.98) | 50.9% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 71/125 (56.8%) | 51/129 (39.5%) | 1.44 (1.11, 1.88) | 49.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 148/253 (58.5%) | 101/256 (39.5%) | 1.49 (1.24, 1.79) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

c)

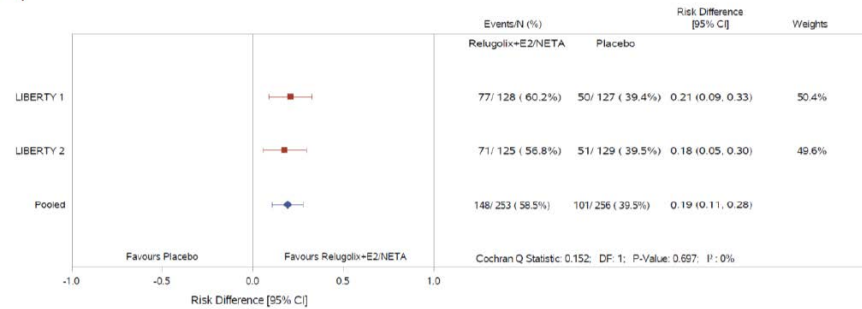


Abbildung 1: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer $\geq 30\%$ Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) als feste Effekte adjustiert.

b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.

c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: Degrees of Freedom; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer $\geq 30\%$ Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)“

Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)

| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ |
|---------------------|-----|------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Meta-Analyse | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 253 | 148 (58,5) | 2,19 | 1,49 | 0,19 | < 0,0001 |
| Placebo | 256 | 101 (39,5) | [1,54; 3,13] | [1,24; 1,79] | [0,11; 0,28] | |

¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) adjustiert.

² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet.

³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.

⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)“ aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 13 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 53,9 % bzw. 60,0 % der Patientinnen eine Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert. Im Placebo-Arm trifft dies auf 41,7 % bzw. 41,9 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,30 [1,00; 1,68], p = 0,0479 bzw. 1,44 [1,12; 1,85], p = 0,0036).

Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT) | | | | | | |
|--|-----|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ |
| LIBERTY 1 | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 128 | 69 (53,9) | 1,66 [1,01; 2,73] | 1,30 [1,00; 1,68] | 0,12 [0,00; 0,24] | 0,0479 |
| Placebo | 127 | 53 (41,7) | | | | |
| LIBERTY 2 | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 125 | 75 (60,0) | 2,11 [1,27; 3,48] | 1,44 [1,12; 1,85] | 0,18 [0,06; 0,30] | 0,0036 |
| Placebo | 129 | 54 (41,9) | | | | |

¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.

² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet.

³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.

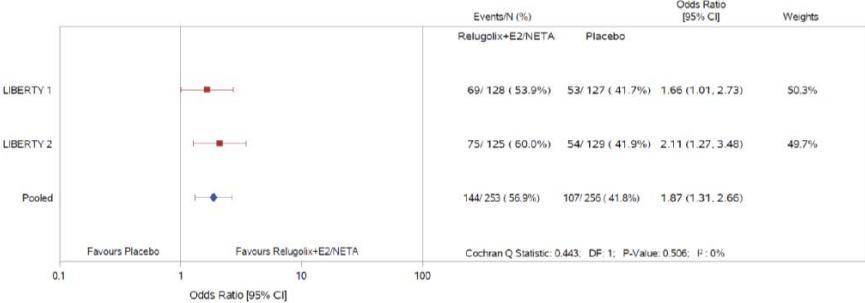
⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

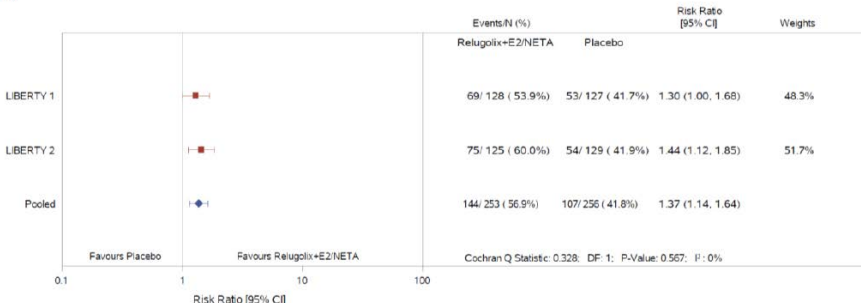
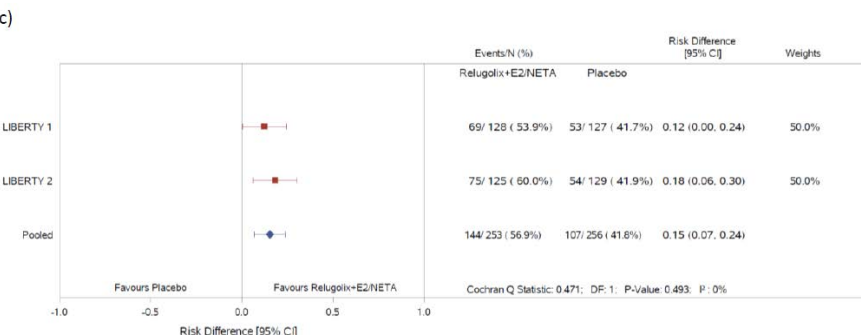
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In Abbildung 2 und in Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 =$

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| <p>Seite, Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---|---|---------------------|---------|---------------------|---------|-------------------|---------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|-----------------|-------------------|--|--|
| | <p>0 %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,37 [1,14; 1,64], p = 0,0005). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.</p> <p>a)</p>  <table border="1" data-bbox="302 821 1164 1125"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Events/N (%)</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95% CI]</th> <th rowspan="2">Weights</th> </tr> <tr> <th>Relugolix+E2/NETA</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>69/128 (53.9%)</td> <td>53/127 (41.7%)</td> <td>1.66 (1.01, 2.73)</td> <td>50.3%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>75/125 (60.0%)</td> <td>54/129 (41.9%)</td> <td>2.11 (1.27, 3.48)</td> <td>49.7%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>144/253 (56.9%)</td> <td>107/256 (41.8%)</td> <td>1.87 (1.31, 2.66)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Cochran Q Statistic: 0.443; DF: 1; P-Value: 0.506; I²: 0%</p> | | Events/N (%) | | Odds Ratio [95% CI] | Weights | Relugolix+E2/NETA | Placebo | LIBERTY 1 | 69/128 (53.9%) | 53/127 (41.7%) | 1.66 (1.01, 2.73) | 50.3% | LIBERTY 2 | 75/125 (60.0%) | 54/129 (41.9%) | 2.11 (1.27, 3.48) | 49.7% | Pooled | 144/253 (56.9%) | 107/256 (41.8%) | 1.87 (1.31, 2.66) | | |
| | Events/N (%) | | Odds Ratio [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Relugolix+E2/NETA | Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 69/128 (53.9%) | 53/127 (41.7%) | 1.66 (1.01, 2.73) | 50.3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 75/125 (60.0%) | 54/129 (41.9%) | 2.11 (1.27, 3.48) | 49.7% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 144/253 (56.9%) | 107/256 (41.8%) | 1.87 (1.31, 2.66) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|---|-------------------|--------------------------|---------|---------------------|---------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|-----------------|-------------------|--|--|--------------|-------------------|---------|--------------------------|---------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|-----------------|-------------------|--|--|
| | <p>b)</p>  <table border="1" data-bbox="739 550 1160 813"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events/N (%)</th> <th>Relugolix+E2/NETA</th> <th>Placebo</th> <th>Risk Ratio [95% CI]</th> <th>Weights</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>69/128 (53.9%)</td> <td>53/127 (41.7%)</td> <td>1.30 (1.00, 1.68)</td> <td>48.3%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>75/125 (60.0%)</td> <td>54/129 (41.9%)</td> <td>1.44 (1.12, 1.85)</td> <td>51.7%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>144/253 (56.9%)</td> <td>107/256 (41.8%)</td> <td>1.37 (1.14, 1.64)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Cochran Q Statistic: 0.328; DF: 1; P-Value: 0.567; I²: 0%</p> <p>c)</p>  <table border="1" data-bbox="739 869 1160 1133"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events/N (%)</th> <th>Relugolix+E2/NETA</th> <th>Placebo</th> <th>Risk Difference [95% CI]</th> <th>Weights</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>69/128 (53.9%)</td> <td>53/127 (41.7%)</td> <td>0.12 (0.00, 0.24)</td> <td>50.0%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>75/125 (60.0%)</td> <td>54/129 (41.9%)</td> <td>0.18 (0.06, 0.30)</td> <td>50.0%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>144/253 (56.9%)</td> <td>107/256 (41.8%)</td> <td>0.15 (0.07, 0.24)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Cochran Q Statistic: 0.471; DF: 1; P-Value: 0.493; I²: 0%</p> <p>Abbildung 2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mitt)“</p> | | Events/N (%) | Relugolix+E2/NETA | Placebo | Risk Ratio [95% CI] | Weights | LIBERTY 1 | 69/128 (53.9%) | 53/127 (41.7%) | 1.30 (1.00, 1.68) | 48.3% | LIBERTY 2 | 75/125 (60.0%) | 54/129 (41.9%) | 1.44 (1.12, 1.85) | 51.7% | Pooled | 144/253 (56.9%) | 107/256 (41.8%) | 1.37 (1.14, 1.64) | | | Events/N (%) | Relugolix+E2/NETA | Placebo | Risk Difference [95% CI] | Weights | LIBERTY 1 | 69/128 (53.9%) | 53/127 (41.7%) | 0.12 (0.00, 0.24) | 50.0% | LIBERTY 2 | 75/125 (60.0%) | 54/129 (41.9%) | 0.18 (0.06, 0.30) | 50.0% | Pooled | 144/253 (56.9%) | 107/256 (41.8%) | 0.15 (0.07, 0.24) | | |
| | Events/N (%) | Relugolix+E2/NETA | Placebo | Risk Ratio [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 69/128 (53.9%) | 53/127 (41.7%) | 1.30 (1.00, 1.68) | 48.3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 75/125 (60.0%) | 54/129 (41.9%) | 1.44 (1.12, 1.85) | 51.7% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 144/253 (56.9%) | 107/256 (41.8%) | 1.37 (1.14, 1.64) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Events/N (%) | Relugolix+E2/NETA | Placebo | Risk Difference [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 69/128 (53.9%) | 53/127 (41.7%) | 0.12 (0.00, 0.24) | 50.0% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 75/125 (60.0%) | 54/129 (41.9%) | 0.18 (0.06, 0.30) | 50.0% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 144/253 (56.9%) | 107/256 (41.8%) | 0.15 (0.07, 0.24) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) als feste Effekte adjustiert.</p> <p>b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.</p> <p>c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet. Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.</p> <p>DF: Degrees of Freedom; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (MITT-Population)</p> | |

Tabelle 14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT)“

| Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (mITT) | | | | | | |
|--|-----|------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ |
| Meta-Analyse | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 253 | 144 (56,9) | 1,87 | 1,37 | 0,15 | 0,0005 |
| Placebo | 256 | 107 (41,8) | [1,31; 2,66] | [1,14; 1,64] | [0,07; 0,24] | |

¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) adjustiert.

² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet.

³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.

⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / \geq 225 ml) berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Zusammenfassend illustrieren alle mittels NRS erfassten binären Endpunkte, jeweils sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch in der meta-analytischen Zusammenfassung, einen **beträchtlichen Zusatznutzen** der Relugolix-Kombinationstherapie hinsichtlich einer Reduktion der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen sowohl in der *Pain Evaluable Population* wie auch in der **gesamten mITT-Population**.

Seite
30

Symptomschwere gemessen anhand der UFS-QoL *Symptom Severity*-Skala
Zitat aus der Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>„Für den Symptom Severity Score legt der pU zusätzlich post hoc definierte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung um ≥ 25 Punkte (entspricht ≥ 25 %) vor. Diese werden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [32,33] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life</i>- (UFS-QoL-)Fragebogens erfasst [44]. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst eine <i>Symptom Severity</i>- (Symptomschwere-)Skala, sowie Fragen zur Einstufung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „<i>Concern</i>“ (Besorgnis), „<i>Activities</i>“ (Aktivitäten), „<i>Energy / Mood</i>“ (Tatkraft / Stimmung), „<i>Control</i>“ (Kontrollgefühl), „<i>Self-Consciousness</i>“ (Selbstbewusstsein) und „<i>Sexual Function</i>“ (Sexualität) zuzuordnen sind [44].</p> | <p><i>Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS-QoL)</i></p> <p>Der Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) ist ein valides, krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Uterusmyom-assoziierten Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 37 Items, die alle mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala abgefragt werden. Alle Skalen werden zu Werten von 0 bis 100 transformiert. In der unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellten Symptom Severity Scale werden 8 Items zusammengefasst, die im Anwendungsgebiet typische Symptome wie Menstruationsbeschwerden, Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend, Fatigue, erhöhte Harnfrequenz erfassen.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Im Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05 des IQWiG-Berichts Nr. 495 zur „Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms“ wird die <i>Symptom Severity</i>-Skala des UFS-QoL zur Erhebung der Symptomschwere empfohlen [50]. In diesem Dokument wird darüber hinaus konkret auch eine geeignete Operationalisierung angegeben: „[...] , nämlich als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS [<i>Symptom Severity</i>-Score].“ Diesen Vorgaben folgend wurde die <i>post-hoc</i> durchgeführte Responder-Analyse daher mit einem Schwellenwert von 25 Punkten berechnet (Modul 4, S. 256 ff.). In der Meta-Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i>-Skala“ (RR [95 % KI]: 2,34 [1,80; 3,04], $p < 0,0001$).</p> <p>Gerne legt Gedeon Richter im Rahmen dieser Stellungnahme zusätzlich die vom IQWiG vorgeschlagene Responder-Analyse mit 15 % der Skalenspannweite als Schwellenwert vor:</p> <p>Die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i>-Skala“ aus</p> | <p>In den Metaanalysen basierend auf den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15% zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Unklar ist jedoch, ob Effektmodifikationen insbesondere durch die Krankheitsschwere (MBL-Volumen < 225 ml / ≥ 225 ml)) vorliegen, da für die dargestellten Responderanalysen keine Subgruppenanalysen für relevante Subgruppenmerkmale nachgereicht wurden.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 15 dargestellt.</p> <p>In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 57,8 % bzw. 63,2 % der Patientinnen einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i>-Skala und damit eine deutliche Besserung ihrer Uterusmyom-bedingten Symptome. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 30,7 % bzw. 32,6 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,89 [1,39; 2,55], $p < 0,0001$ bzw. 1,96 [1,48; 2,59], $p < 0,0001$).</p> | |

Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i> -Skala | | | | | | |
|--|-----|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ |
| LIBERTY 1 | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 128 | 74 (57,8) | 3,11 [1,85; 5,20] | 1,89 [1,39; 2,55] | 0,27 [0,15; 0,39] | < 0,0001 |
| Placebo | 127 | 39 (30,7) | | | | |
| LIBERTY 2 | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 125 | 79 (63,2) | 3,62 [2,15; 6,10] | 1,96 [1,48; 2,59] | 0,31 [0,20; 0,43] | < 0,0001 |
| Placebo | 129 | 42 (32,6) | | | | |

¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.

² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.

⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

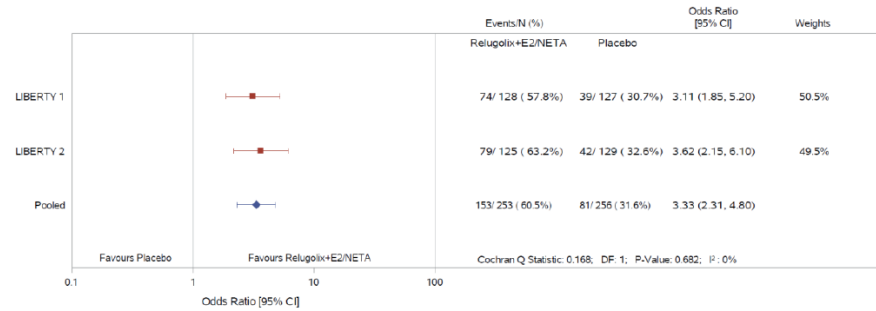
Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In Abbildung 3 und in Tabelle 16 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %) auf der *Symptom Severity*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0\%$), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines

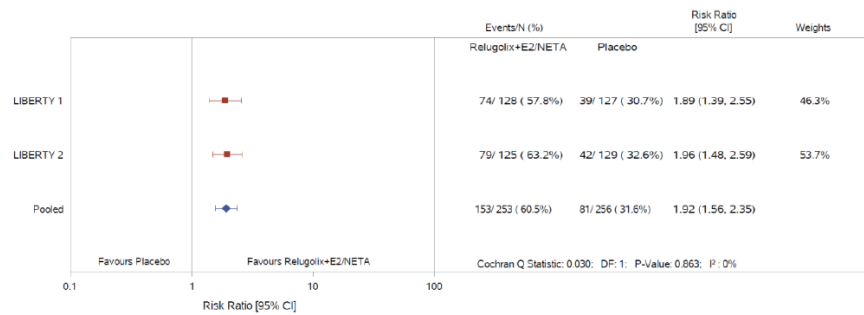
Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| <p>Seite, Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---|---|---------------------|---------|---------------------|---------|-------------------|---------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|----------------|-------------------|--|--|
| | <p>Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,92 [1,56; 2,35], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.</p> <p>a)</p>  <table border="1" data-bbox="291 837 1164 1149"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Events/N (%)</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95% CI]</th> <th rowspan="2">Weights</th> </tr> <tr> <th>Relugolix+E2/NETA</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>74/128 (57.8%)</td> <td>39/127 (30.7%)</td> <td>3.11 (1.85, 5.20)</td> <td>50.5%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>79/125 (63.2%)</td> <td>42/129 (32.6%)</td> <td>3.62 (2.15, 6.10)</td> <td>49.5%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>153/253 (60.5%)</td> <td>81/256 (31.6%)</td> <td>3.33 (2.31, 4.80)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | Events/N (%) | | Odds Ratio [95% CI] | Weights | Relugolix+E2/NETA | Placebo | LIBERTY 1 | 74/128 (57.8%) | 39/127 (30.7%) | 3.11 (1.85, 5.20) | 50.5% | LIBERTY 2 | 79/125 (63.2%) | 42/129 (32.6%) | 3.62 (2.15, 6.10) | 49.5% | Pooled | 153/253 (60.5%) | 81/256 (31.6%) | 3.33 (2.31, 4.80) | | |
| | Events/N (%) | | Odds Ratio [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Relugolix+E2/NETA | Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 74/128 (57.8%) | 39/127 (30.7%) | 3.11 (1.85, 5.20) | 50.5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 79/125 (63.2%) | 42/129 (32.6%) | 3.62 (2.15, 6.10) | 49.5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 153/253 (60.5%) | 81/256 (31.6%) | 3.33 (2.31, 4.80) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

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

b)



c)

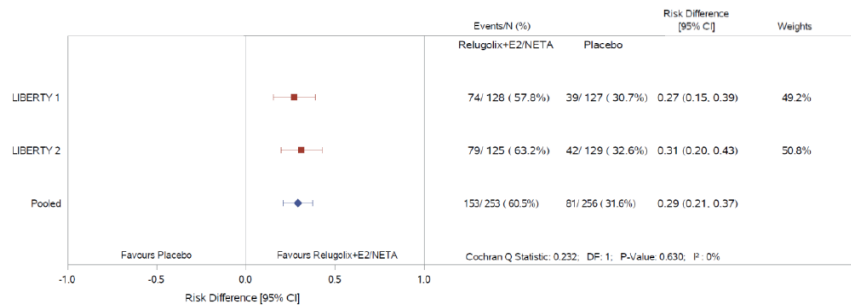


Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der Symptom Severity-Skala“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, MBL-

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert.</i></p> <p><i>b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.</i></p> <p><i>c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.</i></p> <p><i>Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.</i></p> <p><i>DF: Degrees of Freedom; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (MITT-Population))</i></p> <p>Tabelle 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i>-Skala“</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|--|--|------------|---|-------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|--|--|--|--|--|--|-------------------|-----|------------|------|------|------|----------|---------|-----|-----------|--------------|--------------|--------------|--|
| | <table border="1" data-bbox="293 531 1173 715"> <thead> <tr> <th colspan="7">Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i>-Skala</th> </tr> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR¹ [95 % KI]</th> <th>RR² [95 % KI]</th> <th>RD³ [95 % KI]</th> <th>p-Wert⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Meta-Analyse</td> </tr> <tr> <td>Relugolix+E2/NETA</td> <td>253</td> <td>153 (60,5)</td> <td>3,33</td> <td>1,92</td> <td>0,29</td> <td rowspan="2">< 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>256</td> <td>81 (31,6)</td> <td>[2,31; 4,80]</td> <td>[1,56; 2,35]</td> <td>[0,21; 0,37]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 722 1173 790">¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.</p> <p data-bbox="293 791 1173 831">² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.</p> <p data-bbox="293 833 1173 919">³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.</p> <p data-bbox="293 920 1173 963">⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.</p> <p data-bbox="293 965 1173 1062">Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.</p> <p data-bbox="293 1064 1173 1134">CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p data-bbox="293 1201 1173 1372">Sowohl die Ergebnisse der Responder-Analyse mit 25 Punkten als auch die Responder-Analyse mit 15 Punkten (entspricht 15 %) bestätigen, dass die Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie eine deutliche Linderung ihrer Uterusmyombedingten Symptome erreichten. Beide Responder-Analysen</p> | Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i> -Skala | | | | | | | Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ | Meta-Analyse | | | | | | | Relugolix+E2/NETA | 253 | 153 (60,5) | 3,33 | 1,92 | 0,29 | < 0,0001 | Placebo | 256 | 81 (31,6) | [2,31; 4,80] | [1,56; 2,35] | [0,21; 0,37] | |
| Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i> -Skala | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meta-Analyse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 253 | 153 (60,5) | 3,33 | 1,92 | 0,29 | < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo | 256 | 81 (31,6) | [2,31; 4,80] | [1,56; 2,35] | [0,21; 0,37] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|--|--|
| | demonstrieren einen erheblichen Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo hinsichtlich der Symptomschwere . | |
| Seite 36 (Tabelle 13) | <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des UFS-QoL-Fragebogens</p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life</i>-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [44].</p> <p>Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „Concern“, „Activities“, „Energy / Mood“, „Control“, „Self-Consciousness“ und „Sexual Function“ zuzuordnen sind [44]. Zur Berechnung der UFS-QoL-Gesamtpunktzahl werden die Scores der einzelnen Skalen summiert.</p> <p>Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %) des UFS-QoL Gesamt-Scores</p> | <p>Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der Gesamtscore des bereits erwähnten Fragebogens UFS-QoL herangezogen, der sich aus 6 Subskalen zusammensetzt (Concern, Activities, Energy / mood, Control, Self-consciousness und sexual function).</p> <p>In den Metaanalysen basierend auf den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15% zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix/E2/NETA gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Wie bei dem Endpunkt Symptomatik liegen auch hier keine Subgruppenanalysen vor, die insbesondere Rückschlüsse auf Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere erlauben.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des UFS-QoL-Fragebogens wurde bisher für das Dossier keine Responder-Analyse für den Gesamtscore des UFS-QoL berechnet (vgl. S. 247 in Modul 4).</p> <p>Gedeon Richter möchte die Stellungnahme daher nutzen, um eine geeignete Responder-Analyse (mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite) für den UFS-QoL Gesamt-Score nachzureichen.</p> <p>Die Ergebnisse für die <i>post-hoc</i> definierte Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores“ aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 17 dargestellt.</p> <p>In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 54,7 % bzw. 64,0 % der Patientinnen eine Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 29,1 % bzw. 31,8 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,88 [1,38; 2,58], $p < 0,0001$ bzw. 2,02 [1,52; 2,69], $p < 0,0001$).</p> | |

Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores

| Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores | | | | | | |
|---|-----|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ |
| LIBERTY 1 | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 128 | 70 (54,7) | 2,97 [1,76; 4,99] | 1,88 [1,38; 2,58] | 0,26 [0,14; 0,37] | < 0,0001 |
| Placebo | 127 | 37 (29,1) | | | | |
| LIBERTY 2 | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 125 | 80 (64,0) | 3,86 [2,29; 6,52] | 2,02 [1,52; 2,69] | 0,32 [0,21; 0,44] | < 0,0001 |
| Placebo | 129 | 41 (31,8) | | | | |

¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.

² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.

⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In Abbildung 4 und in Tabelle 18 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %) des UFS-QoL Gesamt-Scores“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0 \%$), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|---|---------------------|--------------|---------------------|---------|--|-------------------|---------|--|--|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|----------------|-------------------|--|--|--------------|--------------|---------------------|---------|--|-------------------|---------|--|--|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------|--------|-----------------|----------------|-------------------|--|--|
| | <p>daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (RR [95 % KI]: 1,95 [1,58; 2,41], $p < 0,0001$).</p> <p>a)</p>  <table border="1" data-bbox="302 702 1164 1013"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events/N (%)</th> <th>Events/N (%)</th> <th>Odds Ratio [95% CI]</th> <th>Weights</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Relugolix+E2/NETA</th> <th>Placebo</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>70/128 (54.7%)</td> <td>37/127 (29.1%)</td> <td>2.97 (1.76, 4.99)</td> <td>50.4%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>80/125 (64.0%)</td> <td>41/129 (31.8%)</td> <td>3.86 (2.29, 6.52)</td> <td>49.6%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>150/253 (59.3%)</td> <td>78/256 (30.5%)</td> <td>3.37 (2.33, 4.87)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Cochran Q Statistic: 0.490; DF: 1; P-Value: 0.484; I²: 0%</p> <p>b)</p>  <table border="1" data-bbox="302 1053 1164 1364"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events/N (%)</th> <th>Events/N (%)</th> <th>Risk Ratio [95% CI]</th> <th>Weights</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Relugolix+E2/NETA</th> <th>Placebo</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>70/128 (54.7%)</td> <td>37/127 (29.1%)</td> <td>1.88 (1.38, 2.58)</td> <td>45.5%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>80/125 (64.0%)</td> <td>41/129 (31.8%)</td> <td>2.02 (1.52, 2.69)</td> <td>54.5%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>150/253 (59.3%)</td> <td>78/256 (30.5%)</td> <td>1.95 (1.58, 2.41)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Cochran Q Statistic: 0.106; DF: 1; P-Value: 0.745; I²: 0%</p> | | Events/N (%) | Events/N (%) | Odds Ratio [95% CI] | Weights | | Relugolix+E2/NETA | Placebo | | | LIBERTY 1 | 70/128 (54.7%) | 37/127 (29.1%) | 2.97 (1.76, 4.99) | 50.4% | LIBERTY 2 | 80/125 (64.0%) | 41/129 (31.8%) | 3.86 (2.29, 6.52) | 49.6% | Pooled | 150/253 (59.3%) | 78/256 (30.5%) | 3.37 (2.33, 4.87) | | | Events/N (%) | Events/N (%) | Risk Ratio [95% CI] | Weights | | Relugolix+E2/NETA | Placebo | | | LIBERTY 1 | 70/128 (54.7%) | 37/127 (29.1%) | 1.88 (1.38, 2.58) | 45.5% | LIBERTY 2 | 80/125 (64.0%) | 41/129 (31.8%) | 2.02 (1.52, 2.69) | 54.5% | Pooled | 150/253 (59.3%) | 78/256 (30.5%) | 1.95 (1.58, 2.41) | | |
| | Events/N (%) | Events/N (%) | Odds Ratio [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Relugolix+E2/NETA | Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 70/128 (54.7%) | 37/127 (29.1%) | 2.97 (1.76, 4.99) | 50.4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 80/125 (64.0%) | 41/129 (31.8%) | 3.86 (2.29, 6.52) | 49.6% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 150/253 (59.3%) | 78/256 (30.5%) | 3.37 (2.33, 4.87) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Events/N (%) | Events/N (%) | Risk Ratio [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Relugolix+E2/NETA | Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 70/128 (54.7%) | 37/127 (29.1%) | 1.88 (1.38, 2.58) | 45.5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 80/125 (64.0%) | 41/129 (31.8%) | 2.02 (1.52, 2.69) | 54.5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 150/253 (59.3%) | 78/256 (30.5%) | 1.95 (1.58, 2.41) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

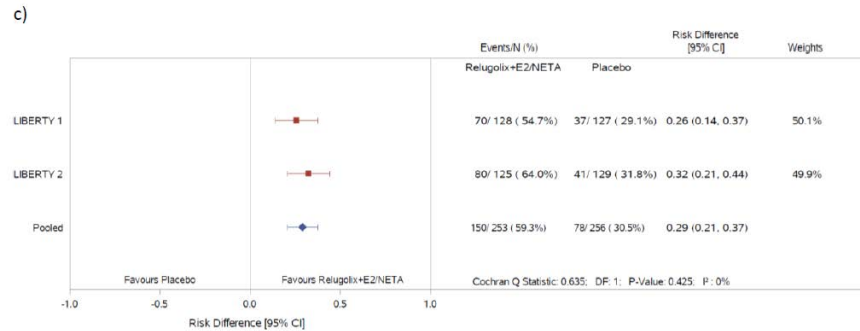


Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert.

b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.

c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.

Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: Degrees of Freedom; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (MITT-Population)

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|--|--|------------|---|-------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|--|--|--|--|--|--|-------------------|-----|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------|---------|-----|-----------|--|
| | <p>Tabelle 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores“</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <th colspan="7">Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores</th> </tr> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR¹ [95 % KI]</th> <th>RR² [95 % KI]</th> <th>RD³ [95 % KI]</th> <th>p-Wert⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Meta-Analyse</td> </tr> <tr> <td>Relugolix+E2/NETA</td> <td>253</td> <td>150 (59,3)</td> <td rowspan="2">3,37 [2,33; 4,87]</td> <td rowspan="2">1,95 [1,58; 2,41]</td> <td rowspan="2">0,29 [0,21; 0,37]</td> <td rowspan="2">< 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>256</td> <td>78 (30,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.</p> <p>² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.</p> <p>³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.</p> <p>⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.</p> <p>Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> | Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores | | | | | | | Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ | Meta-Analyse | | | | | | | Relugolix+E2/NETA | 253 | 150 (59,3) | 3,37 [2,33; 4,87] | 1,95 [1,58; 2,41] | 0,29 [0,21; 0,37] | < 0,0001 | Placebo | 256 | 78 (30,5) | |
| Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte des UFS-QoL Gesamt-Scores | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meta-Analyse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 253 | 150 (59,3) | 3,37 [2,33; 4,87] | 1,95 [1,58; 2,41] | 0,29 [0,21; 0,37] | < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo | 256 | 78 (30,5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %) auf der <i>Activities</i>-Skala</p> <p>In die Berechnung des Scores der <i>Activities</i>-Skala fließen die folgenden Fragen ein [44]:</p> <p><i>Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Uterusmyomen...</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Frage 10: dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, wenn Sie unterwegs sein wollten?</i> • <i>Frage 11: Sie körperlich in dem, was Sie tun konnten beeinträchtigt?</i> • <i>Frage 13: dazu geführt, dass Sie weniger Zeit mit Sport oder anderen körperlichen Aktivitäten verbracht haben?</i> • <i>Frage 19: dazu geführt, dass es Ihnen schwerfiel, das zu tun, was Sie normalerweise tun</i> • <i>Frage 20: Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?</i> • <i>Frage 27: dazu geführt, dass Sie sorgfältiger geplant haben, was Sie tun wollen?</i> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Frage 29: dazu geführt, dass Sie in peinliche Situationen gerieten?</i> <p>Gedeon Richter teilt die Einschätzung des G-BA, dass die <i>Activities</i>-Skala des UFS-QoL geeignet ist, um die Auswirkungen eines Therapieverfahrens auf die Aktivität der Patientinnen beurteilen zu können [51]. So wird in den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Richtlinie „Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF)“ die Aktivitätenskala (<i>Activities</i>-Skala) des UFS-QoL als „validierte[s] Erhebungsinstrument“ vom G-BA empfohlen.</p> <p>Darüber hinaus wurde auch im Rahmen eines G-BA-Beratungsgespräch in der Indikation Uterusmyom die Bedeutung dieses Endpunktes hervorgehoben [37]. „So wäre [...] zu erwarten, dass sich unterstützend auch Effekte in weiteren Endpunkten (z. B. Aktivitäten des täglichen Lebens) widerspiegeln.“</p> <p>Aufgrund der Patientenrelevanz dieses Erhebungsinstrumentes wurde analog zur <i>Symptom Severity</i>-Skala im Dossier auch eine Responder-Analyse für die <i>Activities</i>-Skala des UFS-QoL mit einem Schwellenwert von 25 Punkten <i>post-hoc</i> berechnet (vgl. S. 285 ff. in Modul 4).</p> <p>Gerne legt Gedeon Richter daher in diesem Dokument zusätzlich zur bereits im Dossier dargestellten Responder-Analyse eine weitere Auswertung unter Berücksichtigung des vom IQWiG</p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>empfohlenen Schwellenwertes von 15 % der Skalenspannweite vor [38, 49].</p> <p>Die Ergebnisse für die <i>post-hoc</i> definierte Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 15 Punkte auf der <i>Activities</i>-Skala“ aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 19 dargestellt.</p> <p>In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 60,2 % bzw. 63,2 % der Patientinnen eine Zunahme um ≥ 15 Punkte auf der <i>Activities</i>-Skala. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 33,1 % bzw. 34,1 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,82 [1,37; 2,43], $p < 0,0001$ bzw. 1,86 [1,41; 2,45], $p < 0,0001$).</p> | |

Tabelle 19: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte auf der *Activities*-Skala“

| Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte auf der <i>Activities</i> -Skala | | | | | | |
|--|-----|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ |
| LIBERTY 1 | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 128 | 77 (60,2) | 3,08 [1,84; 5,14] | 1,82 [1,37; 2,43] | 0,27 [0,15; 0,39] | < 0,0001 |
| Placebo | 127 | 42 (33,1) | | | | |
| LIBERTY 2 | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 125 | 79 (63,2) | 3,38 [2,01; 5,68] | 1,86 [1,41; 2,45] | 0,29 [0,17; 0,41] | < 0,0001 |
| Placebo | 129 | 44 (34,1) | | | | |

¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.

² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.

⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (MITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In Abbildung 5 und in Tabelle 20 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %) auf der *Activities*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|---|---------------------|--------------|---------------------|---------|--|-------------------|---------|--|--|-----------|------------------|------------------|-------------------|-------|-----------|------------------|------------------|-------------------|-------|--------|-------------------|------------------|-------------------|--|--|
| | <p>festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diesen Endpunkt (RR [95 % KI]: 1,84 [1,51; 2,24], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.</p> <p>a)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events/N (%)</th> <th>Events/N (%)</th> <th>Odds Ratio [95% CI]</th> <th>Weights</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Relugolix+E2/NETA</th> <th>Placebo</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBERTY 1</td> <td>77/ 128 (60.2%)</td> <td>42/ 127 (33.1%)</td> <td>3.08 (1.84, 5.14)</td> <td>50.6%</td> </tr> <tr> <td>LIBERTY 2</td> <td>79/ 125 (63.2%)</td> <td>44/ 129 (34.1%)</td> <td>3.38 (2.01, 5.68)</td> <td>49.4%</td> </tr> <tr> <td>Pooled</td> <td>156/ 253 (61.7%)</td> <td>86/ 256 (33.6%)</td> <td>3.21 (2.23, 4.63)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Cochran Q Statistic: 0.064; DF: 1; P-Value: 0.801; I²: 0%</p> | | Events/N (%) | Events/N (%) | Odds Ratio [95% CI] | Weights | | Relugolix+E2/NETA | Placebo | | | LIBERTY 1 | 77/ 128 (60.2%) | 42/ 127 (33.1%) | 3.08 (1.84, 5.14) | 50.6% | LIBERTY 2 | 79/ 125 (63.2%) | 44/ 129 (34.1%) | 3.38 (2.01, 5.68) | 49.4% | Pooled | 156/ 253 (61.7%) | 86/ 256 (33.6%) | 3.21 (2.23, 4.63) | | |
| | Events/N (%) | Events/N (%) | Odds Ratio [95% CI] | Weights | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Relugolix+E2/NETA | Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 1 | 77/ 128 (60.2%) | 42/ 127 (33.1%) | 3.08 (1.84, 5.14) | 50.6% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LIBERTY 2 | 79/ 125 (63.2%) | 44/ 129 (34.1%) | 3.38 (2.01, 5.68) | 49.4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pooled | 156/ 253 (61.7%) | 86/ 256 (33.6%) | 3.21 (2.23, 4.63) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

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

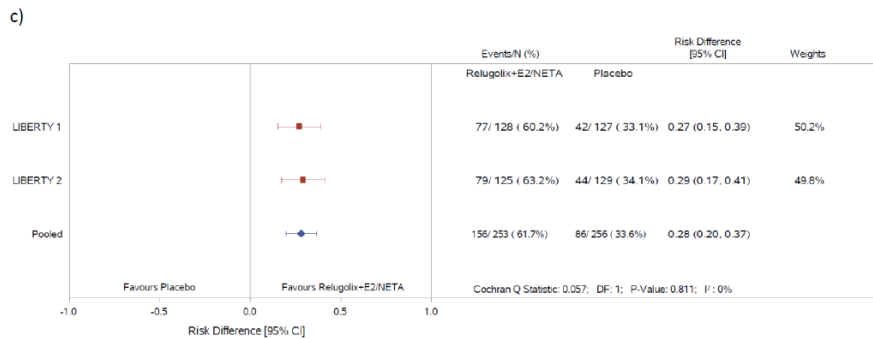
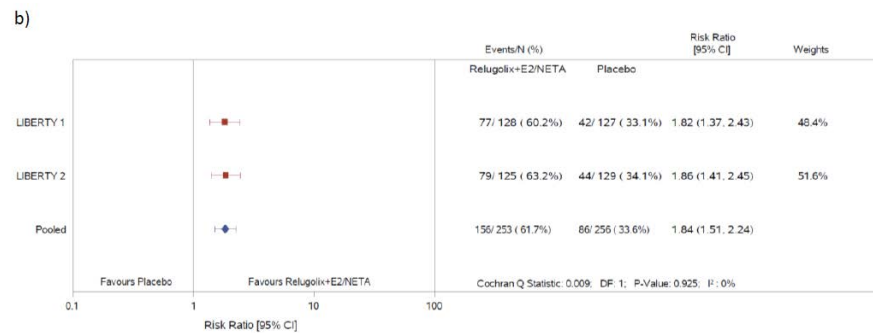


Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte auf der Activities-Skala“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, MBL-

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><i>Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert.</i></p> <p><i>b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.</i></p> <p><i>c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.</i></p> <p><i>Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.</i></p> <p><i>DF: Degrees of Freedom; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (MITT-Population)</i></p> | |

Tabelle 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“

| Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 15 Punkte auf der <i>Activities</i> -Skala | | | | | | |
|--|-----|------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Behandlung | N | n (%) | OR ¹ [95 % KI] | RR ² [95 % KI] | RD ³ [95 % KI] | p-Wert ⁴ |
| Meta-Analyse | | | | | | |
| Relugolix+E2/NETA | 253 | 156 (61,7) | 3,21 | 1,84 | 0,28 | < 0,0001 |
| Placebo | 256 | 86 (33,6) | [2,23; 4,63] | [1,51; 2,24] | [0,20; 0,37] | |

¹ Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.

² Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

³ Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.

⁴ Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Gesamtfazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des UFS-QoL-Fragebogens

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ unter Berücksichtigung der Ergebnisse des krankheitsspezifischen UFS-QoL-Fragebogens ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Dieser Zusatznutzen beruht insbesondere auf der maßgeblichen Steigerung des Scores auf der *Activities*-Skala sowie des UFS-QoL Gesamt-Scores.


Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

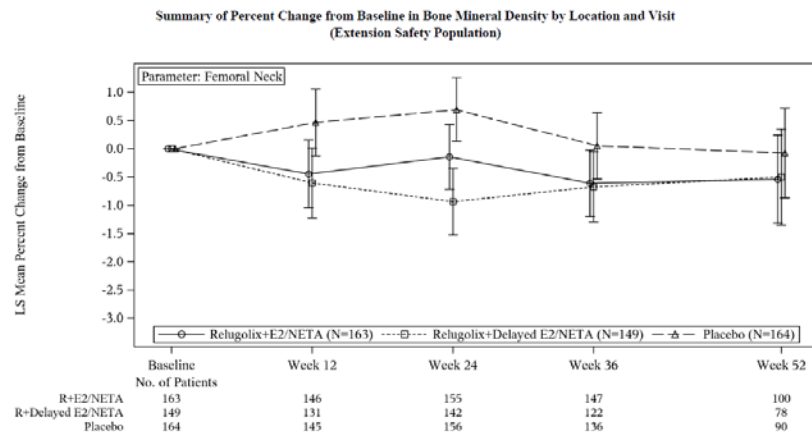
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| Seite 7 | <p>Knochengesundheit</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse zu skelettbezogenen Ereignissen (SUEs) wird darauf hingewiesen, dass die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Beurteilung skelettbezogener Ereignisse zu kurz ist und dafür Langzeitdaten notwendig sind, insbesondere da für die Gabe von Relugolix/E2/NETA gemäß Zulassung keine zeitliche Begrenzung vorgesehen ist.“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p><i>Knochengesundheit: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE</i></p> <p>In der Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden jeweils bei einer Patientin (0,8 %) unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zur Knochengesundheit dokumentiert (LIBERTY 1: Unfalltrauma; Patientin 115214 ist zu Hause über einen Ball gestolpert und gestürzt; LIBERTY 2: Unfalltrauma; Patientin 127301 hatte eine Handgelenksfraktur durch einen Sturz auf Eis). In der Placebo-Gruppe trat bei einer (0,8 %) bzw. bei zwei Patientinnen (1,6 %) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ein UE auf (LIBERTY 1: Unfalltrauma; Patientin 115610 ist bei der Hausarbeit gestürzt; LIBERTY 2: Unfalltrauma in beiden Fällen; Patientin 101602 erlitt eine</p> | <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE) herangezogen. In der Metaanalyse der Studien zeigen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Als spezifische UE wurden vasomotorische sowie skelettbezogene Ereignisse betrachtet. Auch hierfür zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Metaanalyse zwischen den Studienarmen.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Basketballverletzung im Gesicht; Patientin 114906 war in einen Busunfall verwickelt). Somit traten diese UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig und insgesamt sehr selten auf. In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 0,99 [0,06; 15,69], $p > 0,9999$ bzw. 0,51 [0,05; 5,57], $p > 0,9999$).</p> <p>Ein schweres UE (CTCAE ≥ 3) zur Knochengesundheit trat lediglich bei einer Patientin in LIBERTY 2 unter Placebo auf. Es zeigt sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,34 [0,01; 8,30], $p > 0,9999$).</p> <p>Schwerwiegende UE zur Knochengesundheit traten lediglich jeweils bei einer Patientin in LIBERTY 1 und in LIBERTY 2 auf. In beiden Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 2,98 [0,12; 72,39], $p > 0,9999$ bzw. 0,34 [0,01; 8,30], $p > 0,9999$).</p> <p>Insgesamt ist an dieser Stelle hervorzuheben, dass die Sicherheit hinsichtlich der Knochengesundheit unter Relugolix-Kombinationstherapie mit Placebo vergleichbar ist.</p> <p><i>Ergebnisse zur Knochengesundheit der Verlängerungsstudie</i></p> | <p>In Bezug auf die skelettbezogenen Ereignisse ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt, da die Dauer der LIBERTY-Studien mit 24 Wochen für eine ausreichende Beurteilung skelettbezogener Ereignisse zu kurz ist und dafür vergleichende Langzeitdaten notwendig wären.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Im Anschluss an die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 bestand für die Patientinnen die Möglichkeit an einer Verlängerungsstudie (MVT-6001-3003, LIBERTY EXTENSION; einarmige Open-Label-Studie, n = 477) teilzunehmen. Es liegen somit weitere Sicherheitsdaten zur Knochengesundheit unter der Relugolix-Kombinationstherapie bis zu Woche 52 vor.</p>  <p>Abbildung 6: Dauer der Studien LIBERTY 1 & LIBERTY 2 sowie der Verlängerungsstudie</p> <p>Nachfolgend werden daher ergänzend Daten zur Knochendichte unter der Relugolix-Kombinationstherapie dargestellt, die sowohl die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 als auch der Verlängerungsstudie enthalten und somit eine Behandlungsdauer von insgesamt 52 Wochen abbilden.</p> | |



Analysis cut-off date: 16 Sep 2019.

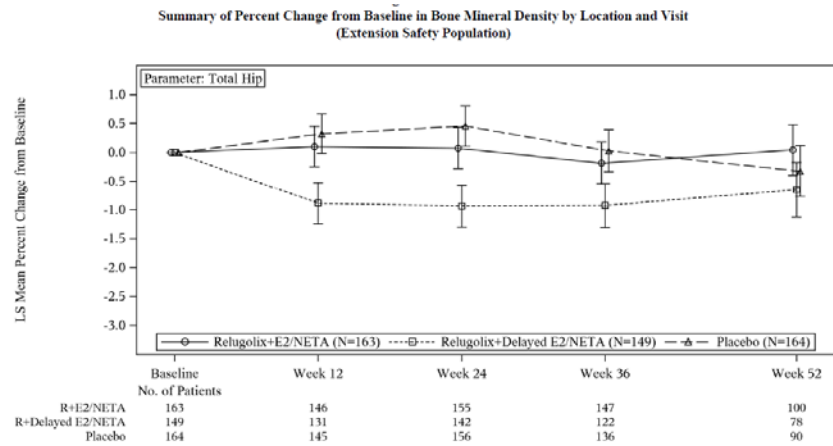
Abbreviations: CI = confidence interval; E2 = estradiol; LS = least squares; N = number of patients in the treatment group; NETA = norethindrone acetate.

Note: Patients in the placebo treatment group received relugolix + E2/NETA starting at Week 24 and continuing through the extension study.

Least squares (LS) means are based on mixed-effect model with visit, region, Baseline menstrual blood loss volume (< 225 mL, ≥ 225 mL), age at Baseline, body mass index at Baseline, bone mineral density at Baseline, race and treatment by visit included as fixed effects. The multiple visits for each patient were the repeated measures as random effect within each patient and an unstructured covariance.

Error bars represent 95% CI.

Abbildung 7: Ergebnisse der Knochendichtemessung des Oberschenkelhalsknochens über 52 Wochen



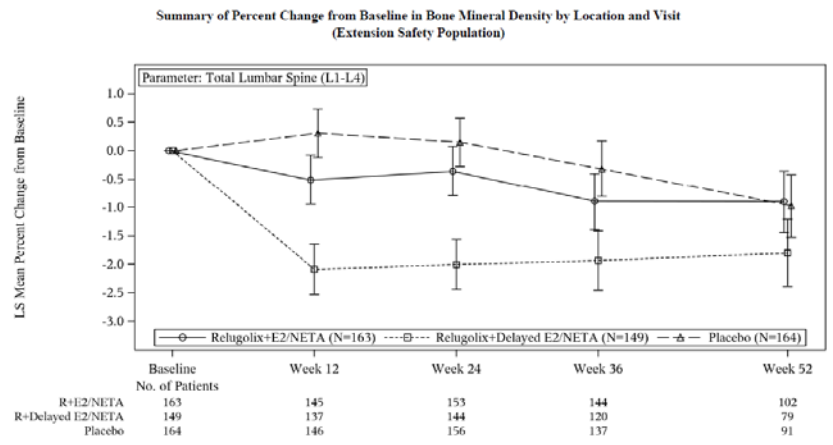
Analysis cut-off date: 16 Sep 2019.

Abbreviations: CI = confidence interval; E2 = estradiol; LS = least squares; N = number of patients in the treatment group; NETA = norethindrone acetate. Note: Patients in the placebo treatment group received relugolix + E2/NETA starting at Week 24 and continuing through the extension study.

Least squares (LS) means are based on mixed-effect model with visit, region, Baseline menstrual blood loss volume (< 225 mL, >= 225 mL), age at Baseline, body mass index at Baseline, bone mineral density at Baseline, race and treatment by visit included as fixed effects. The multiple visits for each patient were the repeated measures as random effect within each patient and an unstructured covariance.

Error bars represent 95% CI.

Abbildung 8: Ergebnisse der Knochendichtemessung des Hüftknochens über 52 Wochen



Analysis cut-off date: 16 Sep 2019.
 Abbreviations: CI = confidence interval; E2 = estradiol; LS = least squares; N = number of patients in the treatment group; NETA = norethindrone acetate.
 Note: Patients in the placebo treatment group received relugolix + E2/NETA starting at Week 24 and continuing through the extension study.
 Least squares (LS) means are based on mixed-effect model with visit, region, Baseline menstrual blood loss volume (< 225 mL, >= 225 mL), age at Baseline, body mass index at Baseline, bone mineral density at Baseline, race and treatment by visit included as fixed effects. The multiple visits for each patient were the repeated measures as random effect within each patient and an unstructured covariance.
 Error bars represent 95% CI.

Abbildung 9: Ergebnisse der Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule über 52 Wochen

Wie die hier abgebildeten Auswertungen zur Knochendichte, jeweils gemessen am Oberschenkelhalsknochen (Abbildung 7), am Hüftknochen (Abbildung 8) und an der Lendenwirbelsäule (Abbildung 9), demonstrieren, ist die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie hinsichtlich der Knochengesundheit auch über eine 52-wöchige Behandlungsphase hinweg mit Placebo vergleichbar ist.

Seite
40

Knochengesundheit: DXA-Scan
Zitat aus der Nutzenbewertung
„Gemäß Fachinformation ist daher nach den ersten 52 Behandlungswochen ein Dual X-Ray Absorptiometry (DXA-)Scan durchzuführen, um auszuschließen, dass bei der Patientin ein

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|---|--|
| | <p><i>unerwünschter Grad an Knochenmineraldichte-Verlust vorliegt, der den Nutzen der Behandlung mit Relugolix/E2/NETA überwiegt“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Gedeon Richter möchte darauf hinweisen, dass gemäß Fachinformation von Ryego® der DXA-Scan nach einer 52-wöchigen Behandlungsdauer in der Fachinformation (vgl. Abschnitt 4.4) lediglich <i>empfohlen</i> wird [1]: „Daher wird nach den ersten 52 Behandlungswochen ein DXA-Scan empfohlen [...].“</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
| Seite 28 (Tabelle 10) | <p>UE von besonderem Interesse</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p>„Es wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.“ (vgl. Tabelle 28 auf S. 10 der Nutzenbewertung)</p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Gedeon Richter möchte an dieser Stelle anmerken, dass neben den in Tabelle-28 der Nutzenbewertung aufgeführten UE zur Knochengesundheit und zu vasomotorischen Symptomen weitere UE von besonderem Interesse in Modul 4 untersucht wurden (UE zu Lebererkrankungen, zu Stoffwechselstörungen sowie zu Stimmungsschwankungen; vgl. S. 367 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4 ab S. 423).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Die Analyse der UE von besonderem Interesse (Knochengesundheit, Lebererkrankungen, Stoffwechselstörungen, Vasomotorische Symptome, Stimmungsschwankungen) ergab in der Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Inzidenz von UE von besonderem Interesse war über beide Behandlungsgruppen hinweg gering.</p> | |
| Seite 38 | <p>Patientenrelevanter Endpunkt „Amenorrhoe“ Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Ergänzend werden als weitere Operationalisierungen die bestätigte Amenorrhö (zu Woche 24) und die Reduktion des MBL-Volumens (prozentuale Änderung) dargestellt.“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter Die zu starke Regelblutung wird von den betroffenen Patientinnen als sehr belastend wahrgenommen. Die Lebensqualität wird stark beeinträchtigt und die Patientinnen sind durch die Hypermenorrhoe sowohl im beruflichen als auch privaten Alltag stark eingeschränkt [7]. Das Erreichen einer Blutungsfreiheit (Amenorrhoe) stellt daher, insbesondere für die Patientinnen selbst, ein wichtiges Therapieziel in der hier vorliegenden Indikation dar. Darüber hinaus wurde die Blutungsfreiheit in der Erprobungs-Richtlinie zur „Magnetresonanztomographie-</p> | <p>Zur Beurteilung des Einflusses von Relugolix/E2/NETA auf die Kernsymptomatik Hypermenorrhö, werden die bestätigte klinisch relevante Reduktion des menstruellen Blutverlust-Volumens (im Dossier als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet) und die bestätigte Amenorrhö als patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Die bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens wurde operationalisiert als MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens gemessen anhand der alkalischen</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms“ als patientenrelevanter Endpunkt aufgelistet [52]. Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Erreichen einer Amenorrhoe“ im hier vorliegenden Anwendungsgebiet wurde dementsprechend auch im G-BA-Beratungsgespräch bestätigt [37].</p> <p>Wie in Modul 4 aufgezeigt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3; ab S. 187) erreichen die Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine dauerhafte Amenorrhoe und sind somit auch langfristig von der belastenden Blutungssymptomatik vollständig befreit.</p> <p>Gedeon Richter vertritt daher die Position, dass aufgrund der außerordentlichen Bedeutung dieses Endpunktes für die betroffenen Patientinnen das Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe als eigenständiger Endpunkt gewertet werden sollte und folglich nicht nur ergänzend neben der dauerhaften Reduktion des MBL-Volumens in der Nutzenbewertung aufgeführt werden sollte.</p> | <p>Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende bestand.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|--|
| Seite 29 (sowie Tabelle 12 auf Seite 33) | <p>Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens</p> <p><i>„Der pU legt zu dem Endpunkt Auswertungen zur einmaligen sowie zur bestätigten klinisch relevanten Reduktion vor. Für die Nutzenbewertung wird die bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens herangezogen (vom pU als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet)“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>In der Nutzenbewertung zieht das IQWiG lediglich die dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens heran (vom IQWiG bezeichnet als „bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens“). Aus Sicht von Gedeon Richter sollte gleichermaßen aber auch der Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ für die Ableitung des Zusatznutzen betrachtet werden. Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreichten“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 4,27 (95 % KI: [3,22; 5,65], p < 0,0001).</p> | <p><i>Menstrueller Blutverlust erhoben über „Bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens“ und „bestätigte Amenorrhö“</i></p> <p>Zur Beurteilung des Einflusses von Relugolix/E2/NETA auf die Kernsymptomatik Hypermenorrhö, werden die bestätigte klinisch relevante Reduktion des menstruellen Blutverlust-Volumens (im Dossier als dauerhafte Normalisierung des MBL-Volumens bezeichnet) und die bestätigte Amenorrhö als patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Die bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens wurde operationalisiert als MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 %-Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, das mindestens seit dem vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende bestand.</p> <p>In der Metaanalyse der Studien LIBERTY 1/2 zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Relugolix + E2/NETA. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen zur bestätigten Amenorrhö (Amenorrhö, die mindestens seit dem</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------|---|---|
| | <p>Die Ergebnisse dieses Endpunktes unterstützen die Analyse des Endpunktes „bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens“, welche durch das IQWiG berechnet wurde. Die Meta-Analyse des Endpunktes „bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens“ demonstriert ebenfalls einen statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 8,40 (95 % KI: [5,53; 12,74], p < 0,001).</p> <p>Somit ergibt sich für die betrachteten Endpunkte zur Blutungssymptomatik ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.</p> | <p>vorherigen Auswertungszeitpunkt und bis zum Studienende bestand). Ein überwiegender Anteil der Patientinnen, die zu Studienbeginn unter einer starken Menstruationsblutung litten, wiesen am Studienende im Relugolix-E2/NETA-Arm keine Blutung mehr auf. Dies stellt eine deutliche Verbesserung der Kernsymptomatik dar.</p> |
| Seite 37 (Tabelle 13) | <p>Berücksichtige Patientinnen in der Berechnung des Endpunktes „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (MITT)“</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Bei Schmerz (NRS) sind gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A drei Patientinnen in die Auswertung für die Studie LIBERTY 2 eingeflossen, für die keine Werte zu Studienbeginn vorlagen. Es ist unklar, wie dann für diese 3 Patientinnen Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn gebildet wurden.“</i></p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Die Anmerkung des IQWiG bezieht sich auf Tabelle 4-78 (S. 229) sowie auf die dazugehörige Abbildung 4-39 (S. 232) in Modul 4 des Dossiers. Die Angaben in Tabelle 4-78 in der vierten Spalte „n (%)“¹ und der fünften Spalte „MW (SD)“¹ basieren auf den beobachteten, absoluten Werten zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Diese drei Patientinnen, für die zu Studienbeginn kein Wert vorlag, wurden folglich im MMRM-Modell nicht berücksichtigt, da wie das IQWiG korrekterweise feststellt, keine Änderung im Vergleich zu Studienbeginn berechnet werden konnte. Die jeweilige Anzahl der Patientinnen, bei denen die Änderung im Vergleich zu Studienbeginn gebildet werden konnte, ist für die Studien jeweils in den nachfolgenden Abbildungen enthalten (für LIBERTY 2: Abbildung 4-39).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
| Seite 54 | <p>Patientinnen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen, indem er in seiner Herleitung nur diejenigen im Alter von 30 bis 49 Jahren einschließt. Diese Operationalisierung der erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter – wie es die Fachinformation vorgibt – führt durch den Ausschluss der Patientinnen unter 30 Jahren zu einer Unterschätzung.“</i></p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG führt der Ausschluss der Patientinnen unter 30 Jahren „unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten“ tendenziell zu einer Unterschätzung hinsichtlich der Untergrenze der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Gleichzeitig kommt das IQWiG aber zu dem Schluss, dass „die Anzahl der Patientinnen in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten“ ist [2].</p> <p>Wie in Modul 3 dargelegt (vgl. hierzu auch Abschnitt 3.2.3), liegt die angewandte untere Altersgrenze von 30 Jahren darin begründet, dass vor dem 30. Lebensjahr Uterusmyome nur vereinzelt auftreten: Zimmermann et al. beschreiben für die Altersgruppe von 20 bis 29 Jahren, dass 1,8 % der Patientinnen Uterusmyome aufwiesen. Dieser Anteil war in der Altersgruppe von 15 bis 19 Jahren mit 0,4 % nochmals geringer [47]. Außerdem ist zu beobachten, dass das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung, wie verschiedene Studien zeigen, bei circa 35 Jahren liegt [47, 53, 54].</p> <p>Fazit</p> <p>Zwar sind wie auch in Modul 3 erläutert, die Angaben zur Prävalenz mit Unsicherheiten behaftet, diese Unsicherheiten sind jedoch durch die Angabe einer Spanne von 20.162 bis 100.844</p> | <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG (A21-112) zugrunde gelegt. Zu Anteilen der Patientenpopulationen a) und b) an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor. Daher werden die Angaben zu der Gesamtpopulation berücksichtigt.</p> <p>Insgesamt ist für die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze tendenziell unterschätzt. Dies beruht insbesondere darauf, dass nur Patientinnen berücksichtigt wurden, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben und bei denen eine verordnete Therapie mit der Diagnose verlinkt wurde. Zudem wurden Patientinnen unter 30 Jahren ausgeschlossen.</p> <p>Die angegebene Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet, da keine ambulant durchgeführten Eingriffe berücksichtigt werden. Darüber hinaus wird von einer Überschätzung ausgegangen, da Patientinnen enthalten sein können, die eine der aufgeführten Therapien nicht aufgrund von mäßigen bis schweren Symptomen</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|---|--|--------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|--|--|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | <p>Patientinnen in der GKV-Zielpopulation hinreichend abgebildet. Insgesamt ist die angegebene Größenordnung somit plausibel.</p> <p><i>Hinweis</i></p> <p>Darüber hinaus zeigt sich die geringe Prävalenz von Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen in dieser Altersklasse auch bei Betrachtung des Anteils von Patientinnen unter 30 Jahren in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2. So waren nur 2,8 % der Patientinnen jünger als < 30 Jahre. Das durchschnittliche Alter lag bei 42,2 Jahren (Tabelle 21).</p> <p>Tabelle 21: Alter der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2</p> <table border="1" data-bbox="302 933 1160 1236"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">LIBERTY 1</th> <th colspan="2">LIBERTY 2</th> <th colspan="3">Gepoolte Daten</th> </tr> <tr> <th>Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128)^a</th> <th>Placebo (N = 127)^a</th> <th>Relugolix-Kombinations-therapie (N = 125)^a</th> <th>Placebo (N = 129)^a</th> <th>Relugolix-Kombinations-therapie (N = 253)^a</th> <th>Placebo (N = 256)^a</th> <th>Gesamt (N = 509)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter [Jahre]</td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>42,5 (4,99)</td> <td>42,2 (5,70)</td> <td>42,4 (5,38)</td> <td>41,8 (5,26)</td> <td>42,5 (5,18)</td> <td>42,0 (5,47)</td> <td>42,2 (5,33)</td> </tr> <tr> <td>Altersgruppen [n (%)]</td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>< 30 Jahre</td> <td>3 (2,3 %)</td> <td>3 (2,4 %)</td> <td>3 (2,4 %)</td> <td>5 (3,9 %)</td> <td>6 (2,4 %)</td> <td>8 (3,1 %)</td> <td>14 (2,8 %)</td> </tr> <tr> <td>≥ 30 Jahre</td> <td>125 (97,7 %)</td> <td>124 (97,6 %)</td> <td>122 (97,6 %)</td> <td>124 (96,1 %)</td> <td>247 (97,6 %)</td> <td>248 (96,9 %)</td> <td>495 (97,2 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">a: mITT-Population</td> </tr> </tbody> </table> | | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Gepoolte Daten | | | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 125) ^a | Placebo (N = 129) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 253) ^a | Placebo (N = 256) ^a | Gesamt (N = 509) ^a | Alter [Jahre] | | | | | | | | MW (SD) | 42,5 (4,99) | 42,2 (5,70) | 42,4 (5,38) | 41,8 (5,26) | 42,5 (5,18) | 42,0 (5,47) | 42,2 (5,33) | Altersgruppen [n (%)] | | | | | | | | < 30 Jahre | 3 (2,3 %) | 3 (2,4 %) | 3 (2,4 %) | 5 (3,9 %) | 6 (2,4 %) | 8 (3,1 %) | 14 (2,8 %) | ≥ 30 Jahre | 125 (97,7 %) | 124 (97,6 %) | 122 (97,6 %) | 124 (96,1 %) | 247 (97,6 %) | 248 (96,9 %) | 495 (97,2 %) | a: mITT-Population | | | | | | | | <p>von Uterusmyomen erhalten haben. Zudem sind durch die Addition der Patientinnen mit invasivem Eingriff und der Patientinnen mit einer verordneten Therapie am Tag der Diagnose Doppelzählungen möglich.</p> <p>Zu den bestehenden Unsicherheiten kommt hinzu, dass bei der geschätzten Anzahl an Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt wurde, dass Relugolix/E2/NETA aufgrund der empfängnisverhütenden Wirkung nicht bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch eingesetzt werden kann.</p> |
| | LIBERTY 1 | | LIBERTY 2 | | Gepoolte Daten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 128) ^a | Placebo (N = 127) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 125) ^a | Placebo (N = 129) ^a | Relugolix-Kombinations-therapie (N = 253) ^a | Placebo (N = 256) ^a | Gesamt (N = 509) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alter [Jahre] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MW (SD) | 42,5 (4,99) | 42,2 (5,70) | 42,4 (5,38) | 41,8 (5,26) | 42,5 (5,18) | 42,0 (5,47) | 42,2 (5,33) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Altersgruppen [n (%)] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 30 Jahre | 3 (2,3 %) | 3 (2,4 %) | 3 (2,4 %) | 5 (3,9 %) | 6 (2,4 %) | 8 (3,1 %) | 14 (2,8 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 30 Jahre | 125 (97,7 %) | 124 (97,6 %) | 122 (97,6 %) | 124 (96,1 %) | 247 (97,6 %) | 248 (96,9 %) | 495 (97,2 %) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| a: mITT-Population | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Seite 56 ff. | <p>Präoperativer Einsatz der GnRH-Agonisten</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p><i>„Der pU gibt zusätzlich die Kosten für GnRH-Agonisten wie Triptorelin, Leuprorelin oder Goserelin an. Er argumentiert, dass diese zur Volumenreduktion eines Myoms in Vorbereitung auf einen invasiven Eingriff eingesetzt werden. Diese Kosten werden nicht kommentiert, da diese nicht regelhaft angewendet werden und auch nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Gedeon Richter möchte darauf hinweisen, dass die GnRH-Agonisten wie Triptorelin, Leuprorelin oder Goserelin gemäß Fachinformation präoperativ zur Volumenreduktion der Myome zugelassen sind [3, 55, 56]. GnRH-Agonisten reduzieren dabei die Myomgröße sowie das Uterusvolumen, wodurch die Operationsdauer und der perioperative Blutverlust reduziert werden können [56].</p> <p>Auch wenn der G-BA die GnRH-Agonisten nicht als Teil der zVT benannt hat, so stellen sie im präoperativen Kontext doch eine zusätzliche Therapieoption dar, die bei Bedarf eingesetzt werden kann, um einen möglichst minimal-invasiven Eingriff zu ermöglichen [3, 55, 56]. Aus diesem Grund wurden daher neben den Kosten der operativen Maßnahmen die Kosten der GnRH-Agonisten als optionale Behandlung ergänzend dargestellt.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| Seite 59 | <p>Kosten für die Hysterektomie</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Die Auswahl der entsprechenden DRGs für die invasiven Behandlungsoptionen sowie die entsprechenden Kostenangaben sind für die Myomembolisation und die Myomektomie nachvollziehbar. Für die Bestimmung der Kosten für die Hysterektomie ist die Auswahl der DRG N07B nicht nachvollziehbar.“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Gedeon Richter folgt dem Vorschlag des IQWiG und legt nachfolgend eine aktualisierte Angabe der Kosten für die Hysterektomie (unter Ausschluss der DRG N07B) vor. Damit ergibt sich für die Hysterektomie eine Kostenspanne von 3.511,57 € bis 5.512,91 €.</p> | Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. |
| Seite 57 | <p>Jahrestherapiekosten Levonorgestrel</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum abwartenden Vorgehen, sowie für Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) und Ulipristalacetat patientenindividuell unterschiedlich ist. Er gibt an, dass ihr</i></p> | |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>Behandlungsmodus, ihre Behandlungsdauer, ihr Verbrauch, ihre Kosten, für sie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und somit ihre Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist für das abwartende Vorgehen und Ulipristalacetat plausibel. Für Levonorgestrel (als Intrauterinpessar) ist dies nicht nachvollziehbar. Das vom pU zugrunde gelegte Pessar ist nach Verabreichung 6 Jahre wirksam, daher könnten hier Kosten für die einmalige Behandlung ausgewiesen werden.“</i></p> <p>Position von Gedeon Richter</p> <p>Gedeon Richter folgt dem Vorschlag des IQWiG und ergänzt nachfolgend die Angabe der Jahrestherapiekosten für Levonorgestrel (<i>als Intrauterinpessar</i>). Die Arzneimittelkosten betragen für eine Gabe von Levonorgestrel 111,60 € (PZN: 13423251; Stand: 01.12.2021). Hinzu kommen die Kosten des Einlegens eines intrauterinen Pessars, was zum aktuellen Zeitpunkt über den EBM-Katalog mit der Gebührenordnungsposition 08330 abgerechnet werden kann (6,90 €). Insgesamt ergeben sich hieraus Kosten i. H. v. 118.50 €.</p> | <p>Jahrestherapiekosten/Patientin: Levonorgestrel 111,84 € (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 6,99 €</p> |
| - | <p>Hinweis von Gedeon Richter mit Bitte um Ergänzung</p> <p>Bisher wurden im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-721) auf der entsprechenden Website des G-BA nur die von Gedeon Richter erstellten</p> | <p>Der Anhang wurde auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.</p> |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|---|--|
| | Module 1 bis 4 des eingereichten Dossiers zu Ryeqo® veröffentlicht (Stand: 21.12.2021; Link: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/733/). Gedeon Richter bittet daher um die Veröffentlichung des Anhangs 4-G , der zusammen mit den Modulen 1 bis 4 am 27.08.2021 über das AMNOG-Portal dem G-BA übermittelt wurde. | |
| Seite 33 (Tabelle 12) | Hinweis von Gedeon Richter mit Bitte um Korrektur In Tabelle 12 auf S. 33 der Nutzenbewertung wurde in der Zeile „Abbruch wegen UEs“ ein nicht korrektes 95 % Konfidenzintervall für das berechnete Risk Ratio in LIBERTY 1 angegeben. Die korrekte Angabe müsste lauten: RR [95 % KI]: 1,39 [0,45 ; 4,26], p = 0,7689 | Am 28. Januar 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 28. Januar 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. November 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst. |
| Seite 36 (Tabelle 13) | Hinweis von Gedeon Richter mit Bitte um Ergänzung In Tabelle 13 auf S. 36 der Nutzenbewertung wurden entsprechende p-Werte nur für den Gesamtscore des UFS-QoL-Fragebogens angegeben. Gedeon Richter würde eine Nennung der im Dossier ebenfalls dargestellten signifikanten p-Werte der Subskalen des UFS-QoL-Fragebogens sowohl für die Einzelstudien als auch für die Meta-Analyse an dieser Stelle begrüßen. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. |

Stellungnehmer: Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------|---|---|
| Seite 42 (Tabelle 14) | <p>Hinweis von Gedeon Richter mit Bitte um Ergänzung</p> <p>In Tabelle 14 auf S. 42 der Nutzenbewertung fehlen teilweise die Angabe des Mittelwertes und der entsprechenden Standardabweichung zu Studienbeginn. Gedeon Richter würde eine Ergänzung dieser Angaben, die im Dossier in Tabelle 4-189 (S. 501 ff.) vollständig angegeben sind, an dieser Stelle begrüßen.</p> | <p>Am 28. Januar 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 28. Januar 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29. November 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Gedeon Richter Plc. (2021): Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2021 [Zugriff: 03.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1251: Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Uterusmyome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 03.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5054/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat_D-721.pdf.
3. Neis KJ, Zubke W, Fehr M, Römer T, Tamussino K, Nothacker M (2016): Hysterektomie bei benignen Erkrankungen der Gebärmutter. Deutsches Ärzteblatt International; 113(14):242.
4. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N (2015): The management of uterine leiomyomas. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC; 37(2):157-78.
5. Laberge PY, Murji A, Vilos GA, Allaire C, Leyland N, Singh SS (2019): Guideline No. 389-Medical Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas - An Addendum. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC; 41(10):1521-4.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Myome der Gebärmutter. Stand: 05.05.2021 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/myome-der-gebaermutter.html>.
7. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA (2013): The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. American journal of obstetrics and gynecology; 209(4):319.e1-.e20.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2010): Uterine artery embolisation for fibroids. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg367>.
9. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M (2012): Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. The Cochrane database of systematic reviews; (5):Cd005073.
10. Bradley LD (2009): Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. American journal of obstetrics and gynecology; 201(2):127-35.
11. Yoo EH, Lee PI, Huh CY, Kim DH, Lee BS, Lee JK, et al. (2007): Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. Journal of minimally invasive gynecology; 14(6):690-7.
12. Davis MR, Soliman AM, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES (2018): Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids. J Womens Health (Larchmt); 27(10):1204-14.
13. García CR (1993): Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age. Hysterectomy or myomectomy? Obstetrics and gynecology clinics of North America; 20(2):337-48.
14. De La Cruz MSD, Buchanan EM (2017): Uterine fibroids: diagnosis and treatment. American family physician; 95(2):100-7.

15. Herrmann A, Torres-de la Roche LA, Krentel H, Cezar C, de Wilde MS, Devassy R, et al. (2020): Adhesions after Laparoscopic Myomectomy: Incidence, Risk Factors, Complications, and Prevention. *Gynecol Minim Invasive Ther*; 9(4):190-7.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2008): ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstetrics and gynecology*; 112(2 Pt 1):387-400.
17. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (aQua) (2013): Gynäkologische Operationen. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: http://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu_Gesamt_15N1-GYN-OP_2012.pdf.
18. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW (2005): The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*; 112(7):956-62.
19. Altman D, Granath F, Cnattingius S, Falconer C (2007): Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet (London, England)*; 370(9597):1494-9.
20. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson ALV, Altman D (2010): Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *European Heart Journal*; 32(6):745-50.
21. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA (2018): Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause (New York, NY)*; 25(5):483-92.
22. Nugent EK, Hoff JT, Gao F, Massad LS, Case A, Zigelboim I, et al. (2011): Wound complications after gynecologic cancer surgery. *Gynecol Oncol*; 121(2):347-52.
23. Olsen MA, Higham-Kessler J, Yokoe DS, Butler AM, Vostok J, Stevenson KB, et al. (2009): Developing a risk stratification model for surgical site infection after abdominal hysterectomy. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 30(11):1077-83.
24. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2015): Gynecologic Surgery in the Obese Woman. [Zugriff: 05.12.2021]. URL: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2015/01/gynecologic-surgery-in-the-obese-woman.pdf>.
25. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, et al. (2014): EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*; 79(1):106-16.
26. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK (2016): Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clinical obstetrics and gynecology*; 59(1):2-24.
27. Nelson AL, Ritchie JJ (2015): Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *American journal of obstetrics and gynecology*; 213(1):97.e1-.e6.
28. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. (2011): Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*; 378(9800):1396-407.
29. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, et al. (2015): Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PloS one*; 10(7):e0130861.
30. Gedeon Richter Plc. (2012): Esmya® 5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

31. European Medicines Agency (EMA) (2021): Annex IV Scientific conclusions. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv_en.pdf.
32. Gedeon Richter Pharma GmbH (2018): Rote-Hand-Brief Esmya® 5 mg Tabletten. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-esmya-ec.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
33. European Medicines Agency (2020): Ulipristal acetate 5 mg medicinal products Article-31 referral - Notification. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-notification_en.pdf.
34. European Medicines Agency (2020): Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/suspension-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-during-ongoing-ema-review-liver-injury-risk_en.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-330. [VERTRAULICH].
36. Schmidmayr M, Seifert-Klauss V (2021): Endokrine Therapie von Myomen und Uterus myomatosis. Frauenarzt;338-44.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-330. [VERTRAULICH].
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Stand: 05.11.2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500.
39. Römer T, Doubek K, Foth D, Hadji P, Neulen J, Prömpeler H, et al. (2017): Symptomatischer Uterus myomatosis-zielgerichtete medikamentöse Therapie. Frauenarzt; 58(6):497-503.
40. Wallwiener M (2019): Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosis. Der Gynäkologe; 52(4):280-7.
41. Foth D, Röhl FW, Friedrich C, Tylkoski H, Rabe T, Römer T, et al. (2017): Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. Archives of gynecology and obstetrics; 295(2):415-26.
42. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG (2011): The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Seminars in reproductive medicine; 29(5):383-90.
43. Davies J, Kadir RA (2017): Heavy menstrual bleeding: An update on management. Thrombosis research; 151 Suppl 1:S70-s7.
44. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM (2002): The UFS-QoL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. Obstetrics and gynecology; 99(2):290-300.
45. Utz-Billing I, Ehrenstein T, David M (2004): Ängste, Erwartungen, Wünsche und Informiertheit bei Frauen mit einem behandlungsbedürftigen Uterus myomatosis. Zentralbl Gynakol; 126(01):V23.
46. Ghant MS, Sengoba KS, Recht H, Cameron KA, Lawson AK, Marsh EE (2015): Beyond the physical: a qualitative assessment of the burden of symptomatic uterine fibroids on

- women's emotional and psychosocial health. *Journal of Psychosomatic Research*; 78(5):499-503.
47. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K (2012): Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC women's health*; 12:6.
 48. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. (2010): The burden of uterine fibroids in five European countries. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*; 152(1):96-102.
 49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 6.1 vom 23.08.2021 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-6-1.pdf.
 50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Bericht Nr. 495: Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05) [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/e14-14_hochfokussierte-ultraschalltherapie-des-uterusmyoms_addendum-zu-auftraegen-e14-04-und-e14-05_v2-0.pdf?rev=117386.
 51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms. Stand: 15.12.2016 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4112/2016-12-15_Erp-RL_MRqFUS-TUF_TrG.pdf.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Abschlussbericht: Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms. Stand: 09.03.2017 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4242/2016-12-15_Erp-RL_MRqFUS-TUF_ZD.pdf.
 53. Fuldeore MJ, Soliman AM (2017): Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis. *International journal of women's health*; 9:403-11.
 54. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM (2003): High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*; 188(1):100-7.
 55. Wöckel A, Scholz C, Hancke K, Janni W (2012): Uterine Leiomyome. *Der Gynäkologe*; 45(11):835-40.
 56. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B (2017): Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *The Cochrane database of systematic reviews*; (11):Cd000547.

5.2 Stellungnahme Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 14. Dezember 2021 |
| Stellungnahme zu | Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat/ Ryeqo |
| Stellungnahme von | <i>Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | |
| | |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnehmer: Prof. L. Kiesel

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>In der Veröffentlichung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1.9.2021 im Nutzungsbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat werden als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mittleren bis starken Symptomen von Uterusmyomen die folgenden Methoden aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none">- abwartendes Vorgehen- eine symptomorientierte Behandlung: <p>Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist.</p> <p>Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der</p> | <p>Es wird auf die folgenden Ausführungen verwiesen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. L. Kiesel

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)</p> <ul style="list-style-type: none"> - invasive Behandlungsoptionen <p>Eine aktuelle Übersichtsarbeit (Literaturanalyse) weist jedoch darauf hin, dass entgegen früherer Annahmen Gestagene das Myomwachstum generell fördern und daher die klinische Anwendung von Gestagenen für die Myomtherapie nicht sinnvoll ist (Donnez,2020)</p> | |
| | <p>Anmerkung: Somit ist die Auflistung von Gestagenen als medikamentöse Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat nicht zutreffend. Vorgeschlagene Änderung: Gestagene als Vergleichstherapie streichen.</p> | <p>Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung Wirkstoffe in-frage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht.</p> <p>Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterin-systems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zu-gelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterin-pessar stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine</p> |

Stellungnehmer: Prof. L. Kiesel

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.</p> <p>Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegen-den) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.</p> <p>Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung (Ulipristalacetat und Gestagene</p> |

Stellungnehmer: Prof. L. Kiesel

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. |

Literaturverzeichnis

Donnez J

Uterine Fibroids and Progestogen Treatment. Lack of evidence of its efficacy: A review

Journal of Clinical Medicine 2020,9, 3948; doi:10.3990/jcm9123948

5.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 17.12.2021 |
| Stellungnahme zu | Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®) |
| Stellungnahme von | <i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Die Relugolix-Kombinationstherapie Ryeqo® ist zugelassen zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter.</p> <p>Bis dato standen für betroffene Frauen nur wenige medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, die oftmals zudem off-label angewendet wurden. Mit der Relugolix-Kombination steht nun eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, die langfristig verwendet werden kann, die Menstruationsblutung normalisiert, die durch Uterusmyome verursachte Schmerzen deutlich mindert und Symptomatik und Lebensqualität der betroffenen Patientinnen positiv beeinflusst.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
| <p><u>„Abwartendes Vorgehen“ geeignet</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in Frage, ob für einige Patientinnen in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ggf. nicht auch andere Therapieoptionen wie bspw. invasive Verfahren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie geeignet gewesen wären:</p> <p>„Daher ist unklar, ob für alle diese Patientinnen ein abwartendes Vorgehen die adäquate Therapieoption ist oder ob für einige Patientinnen ggf. eine andere Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre.“ (Dossierbewertung, Seite 20)</p> | <p>Beobachtendes Abwarten kommt insbesondere für die Frauen in Betracht, die eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweisen und bei denen der subjektive Leidensdruck dies zulässt.</p> <p>Die Studienteilnehmerinnen von LIBERTY 1/2 wiesen jedoch bei Studienbeginn eine starke Hypermenorrhö (durchschnittliches MBL-Volumen von ca. 210 bis 250 ml pro Zyklus) auf und litten unter weiteren Symptomen wie Uterusmyom-bedingte Schmerzen (91 %), Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend (93 %) oder Fatigue (95 %). Daher bestehen, wie im Folgenden näher beschrieben wird, Unsicherheiten, ob beobachtendes Abwarten für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 patientenindividuell am besten geeignet war.</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Es ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, dass die Vorstellungen und Bedürfnisse der Patientinnen für die Wahl einer geeigneten Therapie maßgeblich sind. Das IQWiG schreibt hierzu:</p> <p>„Ein allgemeingültiger Behandlungsalgorithmus für Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen existiert nicht und die zur Behandlung gewählte Therapieoption hängt sehr von der persönlichen Situation der Frauen, dem subjektiv empfundenen Leidensdruck und deren Behandlungswunsch ab.“ (Dossierbewertung, Seite 19)</p> <p>Dieser Zusammenhang ist auch bei der Frage der Konzeption der Studien LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 zu beachten.</p> <p>Die Zustimmung der Patientinnen zur Studienteilnahme drückt eine eindeutige Präferenz der Patientinnen für eine medikamentöse, nicht invasive Behandlung aus. Selbst wenn einige dieser Patientinnen aus medizinischer Sicht für einen invasiven Eingriff geeignet wären, so sind die individuellen Vorstellungen und Bedürfnisse der Patientinnen auch im Studiensetting maßgeblich für eine Therapieentscheidung.</p> <p>Ein abwartendes Vorgehen ist daher für alle Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eine adäquate Therapieoption.</p> | <p>Auch wenn davon ausgegangen wird, dass die Patientinnen für den Zeitraum der Studie bewusst auf invasive Verfahren als Therapieoption verzichtet haben und keine offensichtlich zwingende medizinische Indikation vorlag, könnte für einen gewissen Anteil eingeschlossener Patientinnen, insbesondere für diejenigen mit hohem Blutverlust während der Menstruation, eine invasive Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen sein als beobachtendes Abwarten mit beschriebener Begleitmedikation. Ähnlich verhält es sich mit den medikamentösen Optionen, die für einzelne Patientinnen eine geeignete Behandlung hätte darstellen können: Ulipristalacetat für Studienteilnehmerinnen, die ein invasives Verfahren ablehnen oder bereits einen vorherigen Eingriff aufgrund von Uterusmyomen hatten, und Gestagenen für Patientinnen ohne entsprechende Kontraindikationen, bei denen die Behandlung der Blutungssymptomatik im Vordergrund stand.</p> <p>Gleichzeitig stellen für manche Patientinnen trotz ausgeprägter Symptomatik und hohem Leidensdruck weder invasive Eingriffe noch Ulipristalacetat oder Gestagene, z.B. aufgrund vorliegender Kontraindikationen und der eingeschränkten Indikationsstellung, eine individuell adäquate Option dar. Wie hoch der Anteil dieser Patientinnen in den Studien LIBERTY 1/2 war, lässt sich aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten.</p> <p>Insgesamt werden die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 trotz der beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.</p> |
| <p><u>Uterusmyom-bedingte Symptomatik schwerwiegend</u></p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Das IQWiG stuft verschiedene relevante Endpunkte als nicht schwerwiegend ein:</p> <p>„Die Endpunkte bestätigte klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens, Schmerz (NRS), und Symptomatik (Symptom Severity Scale des UFS -QoL) werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“ (Dossierbewertung, Seite 44)</p> <p>Es ist aus Sicht des BPI nicht sachgerecht, die Symptomatik umstandslos als nicht schwerwiegend einzustufen.</p> <p>So schreibt das IQWiG auf gesundheitsinformation.de in einem „Mehr Wissen“ über Myome der Gebärmutterⁱ:</p> <p>„Beschwerden wie starke Regelblutungen, Krämpfe und Regelschmerzen werden manchmal – auch von anderen – als „normale Frauenbeschwerden“ abgetan.“ „Doch auch wenn die Regelblutung zum Leben einer Frau gehört: Für starke, belastende Beschwerden trifft das nicht zu. Keine Frau muss sie aushalten, außerdem lassen sie sich meist behandeln.“ „Starke Regelbeschwerden oder andere Symptome wie Blasenschwäche oder Erschöpfung können das Berufs- und Privatleben belasten und die Lebensqualität beeinträchtigen. Wer wegen der Beschwerden regelmäßig nicht zur Arbeit gehen kann, hat oft mit Schuldgefühlen gegenüber Kolleginnen, Kollegen und Vorgesetzten zu kämpfen oder gerät beruflich unter Druck. Aber auch Freizeitaktivitäten mit Partner, Familie oder Freunden müssen häufig ausfallen, Verabredungen können nicht eingehalten werden.“ „Starke Regelblutungen können sehr lästig</p> | |

ⁱGesundheitsinformation.de; Mehr Wissen – Myome der Gebärmutter; <https://www.gesundheitsinformation.de/leben-mit-myomen.html> (letzter Aufruf: 16.12.2021)

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>sein, müde machen und die Konzentrations- und Leistungsfähigkeit herabsetzen. Im Alltag stören aber nicht nur die körperlichen Beschwerden durch den hohen Blutverlust: Eine starke Regelblutung kann als peinlich erlebt werden, manchmal auch als angsteinflößend.“ „Manche vermeiden es, während der Tage mit heftiger Blutung aus dem Haus zu gehen und sagen Termine ab.“ „Starke Beschwerden können die Stimmung trüben und dazu führen, dass man sich gereizt und unleidlich fühlt. Dies kann die Partnerschaft in Mitleidenschaft ziehen.“ „Bei Frauen mit großen oder besonders vielen Myomen kann sich das Körpergefühl ändern; viele fühlen sich insgesamt weniger attraktiv. Für manche fühlt es sich an, als würde etwas Fremdes, Unkontrollierbares in ihnen wachsen. Besonders belastend kann es sein, scheinbar grundlos zuzunehmen oder „wie schwanger“ auszusehen.“</p> <p>Der geschilderte Leidensdruck der Patientinnen bei zu starken Menstruationsblutungen, Menstruationsschmerzen sowie Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und weiteren myombedingten Beschwerden wie Druckschmerz ist bzgl. der sachgerechten Beurteilung des Schweregrades stärker in den Blick zu nehmen.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Prof. Dr. med. P. Hadji Frankfurter Hormon und Myomzentrum Frankfurt am Main

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 18. Dezember 2021 |
| Stellungnahme zu | Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat - 2021-09-01-D-721 |
| Stellungnahme von | <i>Prof. Dr. med. Peyman Hadji Frankfurter Hormon- und Myomzentrum</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurt am Main

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurt am Main

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|---|--|
| | <p>Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (im Dossier in Modul 1.4 bzw. auch Modul 3, Abschnitt 3.1)</p> <p>Mit großer Verwunderung habe ich im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V die Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gelesen. Dort heißt es: „Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: abwartendem Vorgehen oder einer symptomorientierten Behandlung.“</p> <p>Anmerkung: Allein diese Formulierung ist dahingehend vollkommen irreführend und geradezu frauenfeindlich, da Patientinnen mit einem Uterus myomatosus und entsprechender Blutungssymptomatik nicht aus Spaß einen Facharzt aufsuchen, sondern dies aufgrund von massiver Einschränkung der Lebensqualität, starken Schmerzen, einem unerfüllten Kinderwunsch sowie der Leistungsminderung durch den z.T. massiven Blutverlust. Wenn sich eine Frau beim Gynäkologen vorstellt, dann um nach fachkompetenter Beratung eine Lösung mit deutlicher Verminderung der Symptomatik zu erlangen. Ein weiter abwartendes Verhalten ist in der konkreten Behandlungsindikation also in keinem Fall eine Behandlungsoption.</p> | <p>Der Befund „Uterusmyom“ allein stellt für sich noch keine behandlungsbedürftige Erkrankung dar. Die Indikation zur Behandlung ergibt sich aus Art und Schwere der Symptome und der Belastung der Patientin durch die Symptome.</p> <p>Stehen einzelne Symptome im Vordergrund, kann die symptomatische Behandlung ausreichend sein. Invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation können hingegen je nach Lage, Größe und Komplexität der Myome einen kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellen. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie hingegen keine Option. Insgesamt sind die invasiven Verfahren mit möglichen Eingriff-assoziierten Komplikationen und Risiken (wie z.B. der Beeinträchtigung der Fertilität bei einer Myomektomie) verbunden und kommen nicht für alle Patientinnen in Frage. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei den organerhaltenden invasiven Verfahren wiederholte Be-handlungen notwendig sein können.</p> <p>Neben der symptomatischen oder invasiven Behandlung ist für Patientinnen, deren Symptome nur schwach bis moderat ausgeprägt sind und bei denen der subjektive Leidensdruck dies zulässt, beobachtendes Abwarten (syn. abwartendes Vorgehen) eine Option. Dies trifft auch auf Frauen zu, für die sowohl eine invasive als auch ei-ne symptomorientierte Therapie aus</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurt am Main

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Noch mehr verwundert war ich über die Auswahl der möglichen Vergleichstherapien.</p> <p>Hier heißt es:</p> <p><i>- Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist)</i></p> <p>Anmerkung: Hierzu ist zu entgegnen, dass Gestagene für die Behandlung des Uterus myomatosus nicht zugelassen sind. Eine nicht zugelassene Option überhaupt vorzuschlagen, ist bereits in sich widersprüchlich. Das würde bedeuten, dass der GBA hiermit „offiziell“ einen off-label Einsatz eines Medikaments als „Standardtherapie“ vorschlägt. In der Praxis hätte der in der Regel mittelfristig nutzlose Einsatz von Gestagenen beim Uterus myomatosus bei auftretenden Nebenwirkungen gravierende Konsequenzen für den verordnenden Arzt im Sinne der fehlenden Produkthaftung, welche sicherlich nicht vom GBA übernommen würden, oder? Es ist also mehr als unredlich, eine entsprechende Vergleichstherapie auszuwählen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gestagene können daher keine Vergleichsgruppe zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat im Rahmen dieses Dossiers sein.</p> | <p>medizinischen und/oder persönlichen Gründen (z.B. Familienplanung) nicht in Frage kommt. Die Patientinnen sollten bei Bedarf unterstützende Maßnahmen wie Analgetika und Eisensupplementation erhalten können.</p> <p>Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung Wirkstoffe infrage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht.</p> <p>Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterin-systems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zugelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterin-pessar stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurt am Main

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Zusätzlich ist dies auch inhaltlich vollkommen sinnfrei. Sicherlich ist dem GBA wohlbekannt, dass ein Uterus myomatosus aus einer einzigen Ausgangs-Myomstammzelle entsteht und das Myomwachstum im Laufe vieler Jahre bis zum symptomatischen Myom hauptsächlich durch endogene Hormone, hier besonders Östrogene und Gestagene, welche im Laufe eines Zyklus einer Frau in die Blutbahn gelangen, bedingt ist. Hieraus begründet sich auch die Effektivität des Gestagenantagonisten, wie z.B. Ulipristalacetat. Gestagen beim symptomatischen Uterus myomatosus einzusetzen ist also nicht nur off-label, sondern auch absolut kontraproduktiv, wird hierdurch doch das Myomwachstum deutlich beschleunigt und die Symptomatik weiter verstärkt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Gestagene können daher keine Vergleichsgruppe zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat im Rahmen dieses Dossiers sein.</p> <p><i>- Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Ulipristalacetat als Vergleichstherapie vorzuschlagen ist aus meiner Sicht ebenfalls vollkommen sinnfrei, da nach den</p> | <p>Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.</p> <p>Ulipristalacetat ist aufgrund eines erhöhten Risikos für Leberschäden nur für einen sehr eingeschränkten Patientenkreis zugelassen (prämenopausale Frauen mit Uterusmyomen, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten mehr gibt; d. h. eine Embolisation von Uterusmyomen und/oder chirurgische Eingriffe nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind). Unter Berücksichtigung fehlender Alternativen und entsprechendem Leidensdruck, kann Ulipristalacetat im individuellen Fall jedoch eine Option im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten), die nur für die präoperative Situation zugelassen sind, und die Tranexamsäure, die primär als Akuttherapie bei starken Blutungen eingesetzt wird, kommen hingegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurt am Main

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>massiven Einschränkungen zum Einsatz von Ulipristalacetat dieses „de facto“ keiner Patientin, zumindest „on-label“, mehr angeboten werden kann. Zusätzlich bestehen erhebliche Sicherheitsbedenken beim Einsatz von Ulipristalacetat bei Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus. Diese Patientinnen sind über das Internet sehr gut über die Sicherheitsbedenken informiert und wollen Ulipristalacetat nicht einnehmen. Hier spielt der Patientinnenwunsch sicherlich eine entscheidende Rolle und kann in diesem Dossier nicht einfach ignoriert werden. Ich habe jedenfalls im vergangenen Jahr keiner meiner zahlreichen Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus Ulipristalacetat anbieten können. Diese Indikationseinschränkung hat zu einer massiven Erhöhung der Anzahl der Myomoperationen geführt, welches nicht im Sinne der betroffenen Frauen war. Ulipristalacetat als Vergleichstherapie aufzuführen, ist absolut nicht zulässig.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ulipristalacetat kann daher keine Vergleichsgruppe zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat im Rahmen dieses Dossiers sein.</p> <p>- <i>invasiven Behandlungsoptionen“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Es ist in diesem Zusammenhang sehr schwierig, wenn nicht gar fragwürdig, eine Behandlungsoption, welche die Operationen eines Uterus myomatosus verhindern soll, mit der</p> | <p>Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung (Ulipristalacetat und Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurt am Main

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>„Ultima Ratio“ zu vergleichen. Wie aus multiplen Studien hervorgeht, wollen Frauen mit symptomatischem Uterus myomatosus möglichst <u>keine</u> operative Therapie. Neben der Operationsmorbidity und Mortalität, den hohen Kosten und der großen Anzahl von Rezidiven bei Myomenukleation ist die Abneigung von Frauen mit symptomatischem Uterus myomatosus auch aus den hohen Behandlungszahlen von UPA vor der massiven Indikationseinschränkung abzulesen. Auch hier spielt der Patientinnenwunsch eine entscheidende Rolle und kann in diesem Dossier nicht einfach ignoriert werden. Auch die invasiven Behandlungsoptionen als Vergleichstherapie aufzuführen bedarf der Korrektur.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Invasive Behandlungsoptionen können daher keine Vergleichsgruppe zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat im Rahmen dieses Dossiers sein.</p> <p><u>Zusammenfassende Anmerkung:</u> Die einzige valide Vergleichsgruppe zu der hier zu prüfenden Therapieoption mit Relugolix/Estradiol/ Norethisteronacetat – (2021-09-01-D-721) kann also in Ermangelung weiteren praxisrelevanten realistischen Optionen nur die unbehandelte Patientinnengruppe sein. Die von</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurt am Main

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Al-Hendy im NEJM veröffentlichten Daten, welche im Rahmen zweier RCT die Kombinationstherapie genau mit dieser Vergleichsgruppe untersucht haben, entsprechen genau der Behandlungsrealität deutscher Frauen mit einem symptomatischem Uterus myomatosus und sollten daher auch die einzigen Vergleichsgruppe im Rahmen dieses Dossiers sein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Nur die unbehandelte Patientinnengruppe kann als einzige eine Vergleichsgruppe zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat im Rahmen dieses Dossiers sein.</p> | |

5.5 Stellungnahme ObsEva SA

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 20. Dezember 2021 |
| Stellungnahme zu | Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat - Ryeqo® |
| Stellungnahme von | ObsEva SA |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ObsEva SA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung zur Wirkstoffkombination Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryeqo[®]) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht (1) und bezieht sich auf das Nutzendossier, das von der Gedeon Richter Pharma GmbH (nachfolgend Gedeon Richter) zum 01.09.2021 beim G-BA eingereicht wurde.</p> <p>Im bewerteten Anwendungsgebiet von erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen aufgrund von vorliegenden Uterusmyomen ist Ryeqo[®] seit dem 16.07.2021 zugelassen (2).</p> <p>Die ObsEva SA plant den Markteintritt von Linzagolix (Yselty[®]) für die zweite Jahreshälfte 2022. Linzagolix ist wie auch Relugolix ein oral einnehmbare Rezeptor-Antagonist des Gonadotropin-Releasing-Hormons (Gonadoliberein, GnRH), das voraussichtlich ebenfalls wie Ryeqo[®] zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen aufgrund von Uterusmyomen indiziert sein wird. Am 16.12.2021 wurde für Linzagolix eine positive Opinion vom CHMP erteilt, die Zulassung wird für Februar 2022 erwartet (3).</p> <p>ObsEva SA versteht sich daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne des § 19 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA und wünscht die Teilnahme am Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung innerhalb der frühen Nutzenbewertung von Ryeqo[®].</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ObsEva SA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| S. 20 Z. 14 | <p>Eignung der weiteren, in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen für die untersuchten Studienpopulationen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aus den Angaben von Gedeon Richter im Dossier geht hervor, dass der G-BA im Rahmen eines mit Gedeon Richter durchgeführten Beratungsgesprächs eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome, sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Berücksichtigung mehrerer Therapieoptionen festgelegt hat. Diese umfassen laut G-BA ein abwartendes Vorgehen, eine symptomorientierte Behandlung unter Einbezug von Gestagenen und Ulipristalacetat, sowie invasive Behandlungsoptionen.</p> <p>Das IQWiG verweist in seiner Nutzenbewertung korrekt auf den eingeschränkten Zulassungsstatus der Gestagene, da diese hormonellen Therapien für eine Behandlung symptomatischer Uterusmyome keine explizite Zulassung besitzen (1, 4-6). Das orale Kontrazeptivum Qlaira® (Estradiolvalerat/Dienogest) sowie die Gestagene Levonorgestrel (z. B. Levosert® oder Mirena®) und Chlormadinon besitzen zwar eine Zulassung zur Behandlung der Hypermenorrhö (4-6), die ausschließliche Zulassung für eines der potenziellen Symptome symptomatischer Uterusmyom-Patientinnen</p> | <p>Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung Wirkstoffe in-frage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht.</p> <p>Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterin-systems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zu-gelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterin-pessar stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.</p> <p>Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegen-den) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine</p> |

Stellungnehmer: ObsEva SA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>reicht allerdings nicht aus, um eine Zweckmäßigkeit bzw. regelhafte Gabe von Gestagenen in der vorliegenden Indikation zu rechtfertigen. Zudem ist das orale Kontrazeptivum Qlaira® gemäß Fachinformation ausschließlich zur „Behandlung starker Menstruationsblutungen ohne organische Ursache“ wie etwa die hier vorliegenden Myome zugelassen (4). Darüber hinaus sind Gestagen-haltige Levonorgestrel-Intrauterinpressare explizit bei Uterusmyomen, die die Gebärmutterhöhle (Cavum uteri) deformieren, kontraindiziert (6) und für Chlormadinon wird bei vorhandenen Myomen eine engmaschige Überwachung gefordert (5).</p> <p>Weitere durch Uterusmyome verursachte Symptome, wie z.B. das Auftreten von starken Uterusmyom-bedingte Schmerzen, Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend und Fatigue werden durch Gestagene nicht adressiert. Zudem scheinen Gestagene abhängig von der Dosierung sogar das Wachstum der Myome zu begünstigen (7).</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird gemäß der Kriterien im 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der VerfO des G-BA hergeleitet. Diese muss für das Anwendungsgebiet zugelassen und dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Auf Basis der vom G-BA festgelegten Kriterien stimmt ObsEva der Einschätzung des IQWiG zu und sieht Gestagene als ungeeignete zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet an.</p> | <p>mögliche zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.</p> <p>Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung (Ulipristalacetat und Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.</p> |

Stellungnehmer: ObsEva SA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| S. 26 | <p>Eingeschlossene Endpunkte</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG fundiert die Nutzenbewertung von Ryeqo® in der Kategorie der Morbidität auf den Endpunkten der klinisch relevanten <i>Reduktion des MBL (menstrual blood loss)-Volumens, der Schmerzen</i>, erhoben mit einer <i>Numerische Rating-Skala (NRS)</i>, des <i>allgemeinen Gesundheitszustands</i> erhoben mit der <i>visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D VAS)</i> und der Symptomatik erhoben mit der <i>Symptom-Severity-Skala des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire (UFS-QoL)</i>. Zur Bewertung der Lebensqualität wird die <i>Gesamtskala des UFS-QOL</i> als krankheitsspezifischer validierter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Leiomyomen mit einbezogen.</p> <p>Aus Sicht von ObsEva sind die genannten Endpunkte geeignet, um die heterogenen klinischen Manifestationen in der vorliegenden Indikation und deren Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen zu erheben und die Wirksamkeit eines GnRH-Antagonisten zu beurteilen.</p> <p>ObsEva stimmt daher dem IQWiG zu, dass die einbezogenen Endpunkte in der vorliegenden Indikation von hoher</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: ObsEva SA

| | | |
|-----------------|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | Patientenrelevanz und die verwendeten Erhebungsinstrumente für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind. | |

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Dossierbewertung Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome) – gemäß § 35a SGB V. 2021*; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5054/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat_D-721.pdf [Abrufdatum: 16.12.2021].
2. EMA. *Produktinformation Relugolix. 2021*; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_de.pdf [Abrufdatum: 16.12.2021] Version 13/09/2021.
3. EMA. *Ysely positive CHMP opinion. 2021*; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-ysely_en.pdf [Abrufdatum: 16.12.2021].
4. Jenapharm. *Gebrauchsinformation Qlaira. Januar 2015. 2015.*
5. Jenapharm. *Gebrauchsinformation Chlormadinon. Juli 2013. 2013.*
6. Bayer. *Gebrauchsinformation Mirena Dezember 2013. 2013.*
7. Donnez J. *Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review. J Clin Med. 2020;9(12).*

5.6 Stellungnahme Prof. Dr. med. Joseph Neulen - Universitätsklinikum Aachen

| | |
|-------------------|-------------------------------------|
| Datum | 17.12.2021 |
| Stellungnahme zu | Ryeqo |
| Stellungnahme von | <i>Prof. Dr. med. Joseph Neulen</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Joseph Neulen

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | |
| | |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Joseph Neulen

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Eine häufige Begleiterscheinung von Myomen, speziell von intramuralen oder submucösen Myomen, sind starke Menstruationsblutungen und Meno-Metrorrhagien (1,2). Dies führt bei den Betroffenen zu einer Eisenmangelanämie mit entsprechenden Sekundärerkrankungen. Gesundheitsprobleme wie Infektanfälligkeit und resultierende chronische Infektionsgeschehen treten in einem Zirkulus vitiosus auf. Insgesamt ist die Leistungsfähigkeit auf Grund verminderter Sauerstoffversorgung eingeschränkt. Eisenmangelanämien sind daher eine ernstzunehmende Konsequenz von uterinen Myomen. Die Behandlung mit einer Eisensubstitution ist in jedem Fall indiziert. Sie benötigt aber oftmals lange Zeiträume, bei einer nicht behandelten durch Myome verursachten Hypermenorrhoe, das Defizit auszugleichen (3,4,5). Außerdem haben Eisensubstitutionstherapien ihre eignen spezifischen Nebenwirkungen (6). Daher besitzt in dieser Situation eine konservative Behandlung der Myome einen großen therapeutischen Nutzen. Wie die beiden Zulassungsstudien belegen (7,8), kann durch die neue Wirkstoffkombination eine Restitution der Anämie signifikant besser erreicht werden als bei einer reinen Eisensubstitutionstherapie. Da es derzeit keine Alternativen zu der vorgestellten Wirkstoffkombination in der Myomtherapie zur Verbesserung der begleitenden Eisenmangelanämie gibt (9), ist es</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Joseph Neulen

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | wichtig, dass das Medikament für die Behandlung von Myomen für den Handel erstattungsfähig akzeptiert wird . Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. Uterine fibroids: Correlations of anemia and pain to fibroid location and uterine weight. Bachmann GA, Bahouth LA, Amalraj P, Mhamunkar V, Hoes K, Ananth CV. *J Reprod Med.* 2011 Nov-Dec;56(11-12):463-6.
2. Prevalence of and factors related to anemia among Japanese adult women: Secondary data analysis using health check-up database. Hisa K, Haruna M, Hikita N, Sasagawa E, Yonezawa K, Suto M, Ota E. *Sci Rep.* 2019 Nov 19;9(1):17048.
3. Disease history and risk of comorbidity in women's life course: a comprehensive analysis of the Japan Nurses' Health Study baseline survey. Nagai K, Hayashi K, Yasui T, Katanoda K, Iso H, Kiyohara Y, Wakatsuki A, Kubota T, Mizunuma H. *BMJ Open.* 2015 Mar 11;5(3):e006360.
4. Infection and anemia. Kwaan HC. *Infect Disord Drug Targets.* 2011 Feb;11(1):40-4.
5. Systemic hypertension among women with uterine leiomyomata: potential final common pathways of target end-organ remodeling. Silver MA, Raghuvir R, Fedirko B, Elser D. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005 Nov;7(11):664-8
6. Iron deficiency anaemia revisited. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. *J Intern Med.* 2020 Feb;287(2):153-170.
7. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Hoshiai H. *Fertil Steril.* 2019 Nov;112(5):922-929.
8. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, Li Y, McKain L, Arjona Ferreira JC, Langenberg AGM, Wagman RB, Stewart EA. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):630-642
9. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. Lewis TD, Malik M, Britten J, San Pablo AM, Catherino WH. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 28;2018:2414609.

A.

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 22.12.2021 |
| Stellungnahme zu | Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo) |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Relugolix/ Estradiol/ Norethisteronacetat (Ryego) von Gedeon Richter Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat ist zugelassen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von abwartendem Vorgehen, einer symptomorientierten Behandlung (Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (Für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist), Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)) sowie invasiven Behandlungsoptionen fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Patientinnen, für die ein abwartendes Vorgehen patientenindividuell am besten geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Bewertung erfolgt aufgrund positiver Effekte bei der Symptomatik und der Lebensqualität. Für andere Patientinnen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| Anwendung des generischen, nicht evidenz-basierten 15%-Richtwertes | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Festzustellen ist, dass das IQWiG die Vorteile der Symptom Severity-Skala nicht berücksichtigt, da die verwendete Responder-Schwelle nicht 15% der Skalenspannweite entspricht. Es wendet damit seine Methodik zu den Anforderungen an die Responseschwellen gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 an.</p> <p>Der vfa hatte die angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 sowie zur Änderung der Verfo des G-BA kritisiert. Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt.• Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren.• Positive wie auch negative PRO-Effekte werden mit geringerer Wahrscheinlichkeit als statistisch signifikant entdeckt als mit etablierten MID-Schwellenwerten.• Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können. | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. • Das Richtmaß ist weder allgemein akzeptiert, noch etabliert. Es entspricht nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie den international anerkannten Kriterien und Standards der evidenzbasierten Medizin. <p>Zuletzt hat auch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in ihrer Stellungnahme den Ansatz als „<i>nicht hinreichend belegt und im strengen Sinne nicht evidenz-basiert</i>“ bezeichnet (Quelle: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/20210723_AWMF_Stellungnahme-Verfahrensordnung.pdf). Umso weniger nachvollziehbar ist, dass der methodische Ansatz, der die Sichtweise der wissenschaftlichen Gemeinschaft, der Zulassungsbehörden sowie anderer HTA-Organisationen außer Acht lässt und die Bestrebungen um verbesserte MID-Bewertungskriterien konterkariert, im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung bedenkenlos angewandt wird.</p> | |
| <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharma-zeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> | |
| <p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Römer - Evangelisches Klinikum Köln-Weyertal

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 20.12.2021 |
| Stellungnahme zu | Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Uterusmyome) |
| Stellungnahme von | <i>Prof. Dr. med. Thomas Römer, Chefarzt Evang. Klinikum Köln-Weyertal, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Weyertal 76, 50931 Köln, Tel.: 0221 / 479-5300 Fax: 0221 / 479-5304 E-Mail: Thomas.Roemer@evk-koeln.de Past Präsident der AGE, Vize-Präsident Deutsche Menopause Gesellschaft</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Für die gezielte medikamentöse Therapie von symptomatischen Myomen stehen in Deutschland keine adäquaten Medikamente zur Verfügung.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Eine Therapie mit Gestagenen stellt eine nur wenig effektive symptomatische Therapie von myomassozierten Blutungsstörungen dar, da Gestagene nur einen temporären Effekt auf das Endometrium haben und keinen Effekt auf das Myomvolumen (8,10). Somit stehen keine evidenzbasierten Daten zur Verfügung, die eine Verbesserung der Blutungssymptomatik von myomassozierten Blutungsstörungen durch Gestagene, insbesondere beim Vorliegen von submukösen und intramuralen cavumdeformierenden Myomen zeigen (10). Gestagene sind damit keine geeignete Vergleichmedikation, zumal es hier auch keine Zulassung für die Therapie von Myomen in Deutschland vorliegt. Die Anwendung eines LNG-IUS 52 mg (Hormonspirale) ist ebenfalls eine symptomatische Therapie. Hier besteht sogar für die Myome, die typischerweise Blutungen verursachen (submuköse bzw. intramurale Myome FIGO 0 bis FIGO 4), wegen der signifikanten erhöhten Expulsionsrate eine Kontraindikation (12,13). | <p>Da sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die Behandlungsbedürftigkeit über die Symptomatik definiert, kommen für die symptomatische Behandlung Wirkstoffe infrage, die hierfür zugelassen sind und für die keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anwendung beim Vorliegen von Uterusmyomen besteht.</p> <p>Die Gestagene Chlormadinon und Levonorgestrel (als Bestandteil eines Intrauterinsystems) sind grundsätzlich zur Behandlung der Hypermenorrhö in Deutschland zugelassen. Für das Levonorgestrel-Intrauterinpressar stellen laut Fachinformation angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen, eine Gegenanzeige dar. Entsprechend kann eine Behandlung auch bei Uterusmyomen erfolgen, sofern diese das Cavum uteri nicht verformen. Die Fachinformation von Chlormadinon führt aus, dass die Patientinnen engmaschig überwacht werden sollten, wenn Leiomyome (Uterusmyome) vorliegen oder früher vorlagen bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert haben.</p> <p>Auch unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist und für die Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als symptomatische Behandlung infrage kommen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>2. Die Therapie mit Ulipristalacetat stellt ebenfalls kein relevantes Vergleichsmedikament dar, da hier die Indikationen extrem eingeschränkt sind und eine umfassende Überwachung der Patientin erfolgen muss. Aus dem Grund wird dies von den Fachgesellschaften nicht empfohlen und wird eher als Third-Line-Therapie entsprechend der eingeschränkten Zulassung gesehen. Durch das europäische Zulassungsverfahren bezüglich der eingeschränkten Anwendung und der notwendigen Überwachungen der Patientin bei der Anwendung findet dies kaum noch Akzeptanz bei den Patientinnen und Ärzten.</p> | <p>Ulipristalacetat ist aufgrund eines erhöhten Risikos für Leberschäden nur für einen sehr eingeschränkten Patientenkreis zugelassen (prämenopausale Frauen mit Uterusmyomen, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten mehr gibt; d. h. eine Embolisation von Uterusmyomen und/oder chirurgische Eingriffe nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind). Unter Berücksichtigung fehlender Alternativen und entsprechendem Leidensdruck, kann Ulipristalacetat im individuellen Fall jedoch eine Option im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> |
| <p>3. Invasive Eingriffe zur Therapie von Myomen sind auch bei organerhaltenden Operationen mit relevanten Komplikationsraten verbunden. Insbesondere bei Patientinnen, die möglicherweise noch Kinderwunsch haben, gibt es hier noch Beeinträchtigungen der Fertilität, z.B. durch intrauterine Adhäsionen nach hysteroskopischen Operationen (3) und durch Adhäsionen und mögliche nachfolgende Schwangerschaftskomplikationen bei laparoskopischen Myomenukleationen. Bei der Hysterektomie treten nicht nur intraoperative Komplikationen auf (1), sondern diese geht auch mit weiteren erhöhten Langzeitrissen einher, wie z.B. kardiovaskulärem Risiko, Notwendigkeit für weitere Operationen, eine prämatüre Ovarialinsuffizienz und Depressionen (5). Der Patientenwunsch muss, wenn eine</p> | <p>Invasive Verfahren wie Hysterektomie, Myomektomie und Myomembolisation können je nach Lage, Größe und Komplexität der Myome einen kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellen. Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie hingegen keine Option. Insgesamt sind die invasiven Verfahren mit möglichen Eingriff-assoziierten Komplikationen und Risiken (wie z.B. der Beeinträchtigung der Fertilität bei einer Myomektomie) verbunden und kommen nicht für alle Patientinnen in Frage. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei den organerhaltenden invasiven Verfahren wiederholte Behandlungen notwendig sein können.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>schwere Symptomatik vorliegt, darunter sind Patientinnen mit definitionsgemäßen Hypermenorrhoeen (mehr als 80 ml Blutverlust pro Zyklus) oft auch verbunden mit sekundären Anämien und Dysmenorrhoe beachtet werden. Bei Berücksichtigung des Patientenwunsches werden meist nichtoperative, medikamentöse Langzeittherapien bevorzugt. Dies ist in der individuellen Therapieentscheidung bei der Therapie symptomatischer Myome zu berücksichtigen.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------|---|---|
| 17 (Tabelle 3) | <p>Anmerkung:</p> <p>Gestagene besitzen keine Zulassung für die Therapie myomassoziierter Blutungsstörungen. Die hier vorgeschlagenen Gestagene sind keine relevante Vergleichstherapie, da diese keine zielgerichtete Therapie für myomassozierte Blutungsstörungen sind (7,10,11). Der Therapieeffekt, wenn er überhaupt eintritt, ist nur temporär und somit keine effektive Langzeitmedikation bei mittelschweren oder schweren Symptomen eines Uterus myomatosus (8,10). Ein Effekt auf das Myomvolumen ist ebenfalls nicht bekannt bzw. nicht evidenzbasiert nachgewiesen (8).</p> <p>Für die LNG-IUS 52 mg existieren Zulassungen für die Therapie der idiopathischen Hypermenorrhoe. Bei submukösen und intramuralen cavumnahen Myomen FIGO 0 bis FIGO 4 Myomen besteht eine Kontraindikation laut Fachinformation, da dies mit einer erhöhten Expulsionsrate einhergeht. Diese liegt zwischen 11 (13) und 14,5 % (12) und ist somit signifikant höher als bei Frauen ohne Myome (12,13).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | Es wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|---|
| | Gestagene (systemische und auch lokal intrauterin) sind keine geeignete Vergleichsmedikation für Relugolix. | |
| S. 17 (Tabelle 3) | <p>Anmerkung: UPA wird von den Fachgesellschaften nicht mehr empfohlen und findet aufgrund der Einschränkungen in der Indikation und der notwendigen regelmäßigen Überwachung der Patientin so gut wie keine Akzeptanz bei den Anwenderinnen als auch Verordnern. Aufgrund der vorliegenden besteht hier auch kein Vergleich zu einer möglichen abwartenden Therapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: UPA ist keine geeignete Vergleichsmedikation in der medikamentösen Therapie von myomassozierten Beschwerden. UPA ist nur bei Kontraindikationen zur operativen Therapie eine Option und nicht für die medikamentöse Primärtherapie.</p> | Es wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|---|
| S. 17 (Tabelle 3) | <p>Anmerkung:</p> <p>Invasive Eingriffe können mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergehen. Die Komplikationsraten für invasive Myomtherapien betragen zwischen 7,9 % (Myomenukleation) und 16,8 % (Uterusarterienembolisation (4)). Die Hysterektomie kann auch erhebliche Langzeitfolgen haben (1). Der Patientenwunsch muss bei der Operationsindikation für invasive Eingriffe im Vordergrund stehen. Die meisten Patientinnen bevorzugen zu nichtoperativen medikamentösen Langzeittherapien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Mehrzahl der Patientinnen bevorzugen medikamentöse Therapien, so dass invasive Methoden keine alternative Vergleichsbehandlung bei den meisten Patientinnen sind.</p> | Es wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen. |
| S. 29 (Gestagene) | <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der eingeschränkten Effektivität und fehlenden Zulassung sind Gestagene zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome nicht geeignet. Dies betrifft auch beide LNG-IUS 52 mg. Die Zulassung für die LNG-52 mg bezieht sich ausschließlich auf die idiopathische Hypermenorrhoe, nicht die myomassozierte</p> | Es wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Hypermenorrhoe. Dies ist grundsätzlich zu unterscheiden. Bei der Anwendung von LNG-IUS 52 mg ist deshalb mit einer erhöhten Expulsionsrate (12,13) und auch vermehrten Blutungsproblemen zu rechnen (6,7)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: s. S. 17</p> | |
| S. 29 (UPA) | <p>Anmerkung: Die Vergleichsmedikation ist grundsätzlich aufgrund den wiederholten Stopp der Zulassung durch die europäischen Behörden und der eingeschränkten Zulassung für die Patientinnen im deutschen Versorgungskontext nur eine Third-Line-Option für Patientinnen, bei denen andere Therapien fehlgeschlagen sind und keine Operationsoption besteht. Dies betrifft weniger als 5 % der Patientinnen in der deutschen Versorgungsrealität, unabhängig von der Zulassung von Relugolix.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | Es wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| S. 30 | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Patientinnen mit einer medikamentösen Therapie war im Studienverlauf auch der Zulassungsstudien eine invasive Therapie erlaubt. Das ergibt sich aus dem Studiendesign. Entscheidend für die Teilnahme war es, dass die Patientinnen zunächst keine invasive Therapie wünschten. Dies entspricht auch der Versorgungsrealität. Da invasive Eingriffe mit der entsprechenden Komplikationsrate einhergehen (1) und auch relevante Re-Interventionsrate bei hysteroskopischen Operationen zwischen 7 und 28 % sowie bei laparoskopischen Operationen zwischen 12 und 20 % auftreten wird dies oft nicht gewünscht (2,3,8,9). Die Hysterektomie ist ebenfalls mit intra- und postoperativen Komplikationen verbunden (1) und auch mit Spätfolgen (5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
| S. 53 | <p>Anmerkung:</p> <p>In den Studien zu Relugolix ist die klinische Symptomatik der Patientinnen bei Einschluss in die Studie sehr ausgeprägt. Der Blutverlust beträgt im Durchschnitt mehr als das Doppelte des üblichen monatlichen Blutverlustes (>200 ml), so dass dies als schwere Hypermenorrhoe definiert wird. Bei einigen Patientinnen war dies trotz Eisensubstitution auch weiterhin mit einer</p> | <p>Beobachtendes Abwarten kommt insbesondere für die Frauen in Betracht, die eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweisen und bei denen der subjektive Leidensdruck dies zulässt.</p> <p>Die Studienteilnehmerinnen von LIBERTY 1/2 wiesen jedoch bei Studienbeginn eine starke Hypermenorrhö (durchschnittliches MBL-Volumen von ca. 210 bis 250 ml pro Zyklus) auf und litten unter weiteren Symptomen wie Uterusmyom-bedingte Schmerzen</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>sekundären Anämie verbunden. Dabei trat noch bei der Mehrzahl der Patientinnen eine entsprechende Schmerzsymptomatik auf. Die Kombination aus starker Hypermenorrhoe (doppelt so hoher monatlicher Blutverlust), oft verbunden mit sekundärer Anämie und Schmerzen, stellt eine schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik für die Patientin dar und bedarf daher einer Therapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | <p>(91 %), Spannungs- und Druckgefühl in der Beckengegend (93 %) oder Fatigue (95 %). Daher bestehen, wie im Folgenden näher beschrieben wird, Unsicherheiten, ob beobachtendes Abwarten für die Studienteilnehmerinnen in LIBERTY 1/2 patientenindividuell am besten geeignet war.</p> <p>Auch wenn davon ausgegangen wird, dass die Patientinnen für den Zeitraum der Studie bewusst auf invasive Verfahren als Therapieoption verzichtet haben und keine offensichtlich zwingende medizinische Indikation vorlag, könnte für einen gewissen Anteil eingeschlossener Patientinnen, insbesondere für diejenigen mit hohem Blutverlust während der Menstruation, eine invasive Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen sein als beobachtendes Abwarten mit beschriebener Begleitmedikation. Ähnlich verhält es sich mit den medikamentösen Optionen, die für einzelne Patientinnen eine geeignete Behandlung hätte darstellen können: Ulipristalacetat für Studienteilnehmerinnen, die ein invasives Verfahren ablehnen oder bereits einen vorherigen Eingriff aufgrund von Uterusmyomen hatten, und Gestagenen für Patientinnen ohne entsprechende Kontraindikationen, bei denen die Behandlung der Blutungssymptomatik im Vordergrund stand.</p> <p>Gleichzeitig stellen für manche Patientinnen trotz ausgeprägter Symptomatik und hohem Leidensdruck weder invasive Eingriffe</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Römer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>noch Ulipristalacetat oder Gestagene, z.B. aufgrund vorliegender Kontraindikationen und der eingeschränkten Indikationsstellung, eine individuell adäquate Option dar. Wie hoch der Anteil dieser Patientinnen in den Studien LIBERTY 1/2 war, lässt sich aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten.</p> <p>Insgesamt werden die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 trotz der beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.</p> |

Literaturverzeichnis

1. AWMF-Leitlinie „Indikationen und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen Nr. 015/70 (S3), Version 1.1, 2015
2. Davis MR, Soliman AM, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids. *J of Womens Health* 2018;27(10):1204-1214
3. Gambadauro P, Gudmundsson J, Torrejon R. Intrauterine Adhesions following Conservative Treatment of Uterine Fibroids. *Obstet and Gyn Intern.* 2012, doi:10.1155/2012/853269
4. Havryliuk Y, Setton R, Carlow JJ, Shaktman BD. Symptomatic Fibroid Management: Systematic Review of the Literature. *JSLs* 2017;21(3):e2017.00041
5. Madueke-Laveaux OS, Elsharoud A, Ayman AH. What We Know about the Long-Term Risks of Hysterectomy for Benign Indication – A Systematic Review. *J Clin Med* 2021;10:5335
6. Magalhaes J, Aldrighi JM, Rodrigues de Lima G. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007;75(3):193-8.
7. Moroni RM, Vieira CS, Ferriani RA, Candio-dos-Reis FJ, Brito LGO. Pharmacological Treatment of Uterine Fibroids. *Annals of Medical and Health Sciences Research* 2014;4(3):185-192
8. Römer T. *Medikamentöse Myomtherapie*, de Gruyter, Berlin, 2019
9. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;109(4):698-707
10. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestrogens of progesterone-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy) (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;11:Art. No.:CD008994
11. Sohn GS, Cho SH, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR, for the Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61(2):192-201
12. Youm J, Lee HJ, Kim SK, Kim H, Jee BC. Factors affecting the spontaneous expulsion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;126(2):165-9.
13. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010;82(1):41-55.

5.9 Stellungnahme Europäische Endometriose Liga (EEL e.V.) - Prof. Dr. Stefan P. Renner

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 22.12.2021 |
| Stellungnahme zu | Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®) |
| Stellungnahme von | <i>Europäische Endometriose Liga (EEL e.V.), Prof. Dr. Stefan P. Renner</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Europäische Endometriose Liga (EEL e.V.), Prof. Dr. Stefan P. Renner

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Laut Leitlinie und Empfehlungen der DGGG sind bei Myomen mit den Patientinnen alle verfügbaren Therapieoptionen zu diskutieren. Hierunter fallen vor Einleitung einer operativen Therapie definitiv alle medikamentösen Therapieoptionen (neben weiter konservativen und radiologischen Methoden). Durch die Anwendungsbeschränkung von Ulipristalacetat (Esmya) ist eine medikamentöse Therapie vor Markteinführung von Ryeqo eigentlich nicht mehr vorhanden gewesen. Da der Patientinnenwunsch jedoch immer im Vordergrund steht füllt Ryeqo erfreulicherweise diese Lücke, so dass nun erneut auch eine gut wirksame und nebenwirkungsarme Therapie den Patientinnen angeboten werden kann. Eine zweckmäßige medikamentöse Vergleichstherapie existiert nicht. Symptomatische (off-label) Therapien bei myombedingten Blutungsstörungen mittels Gestagenen haben keinen Einfluß auf die Schmerzen und nach klinischer Erfahrung häufig auch nicht langfristig auf die Blutungsstörung.</p> | <p>Zusammenfassend wird für erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von beobachtenden Abwarten, einer symptomorientierten Behandlung (Ulipristalacetat und Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) und invasiven Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.</p> |
| | |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Europäische Endometriose Liga (EEL e.V.), Prof. Dr. Stefan P. Renner

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| 21 IQWiG) | <p>Anmerkung: Zitat IQWiG-Bericht: „Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen in der Studie bewusst auf invasive Verfahren – zumindest für den Zeitraum der Studienteilnahme – als Therapieoption verzichtet haben und diese auch im Studienverlauf nicht zwingend medizinisch indiziert waren. Dass zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keine invasive Therapie geplant war, schließt jedoch nicht aus, dass ggf. für einige Patientinnen eine invasive Therapieoption patientenindividuell besser geeignet gewesen wäre.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Mutmaßung, dass eine „invasive Therapieoption patientenindividuell besser geeignet wäre“ ist deshalb nicht haltbar, da alle Therapieoptionen den Patientinnen angeboten werden müssen. Welche nun „besser“ geeignet ist kann nur nach ausführlicher Aufklärung (s. Patientinnenrechtegesetz) beurteilt werden. So kann ein Option A zwar Beschwerden besser oder komplett lindern im Vergleich zu einer Option B – die Beurteilung darüber ob dies besser oder schlechter ist obliegt jedoch der</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. |

Stellungnehmer: Europäische Endometriose Liga (EEL e.V.), Prof. Dr. Stefan P. Renner

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Patientin. Bei Wunsch nach Organerhalt kann also nicht gemutmaß werden, dass bestehende Restbeschwerden eine „schlechtere“ Option darstellen. In der Praxis zeigt sich häufig, dass auch eine nicht 100%ige Symptomreduktion mit einer deutlich höheren Zufriedenheit einhergeht als invasive Therapieoptionen – gerade bei sensiblen Themen wie der (irreversiblen) Hysterektomie. Hier ist häufig der „Organverlust“ und nicht objektive Kriterien für postoperative Beschwerden verantwortlich.</p> | |
| | <p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | |

Literaturverzeichnis

S3 Leitlinie der DGGG, Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen, awmf-Registernummer 015/070

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Januar 2022

von 12:18 Uhr bis 13:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gedeon Richter Pharma GmbH:**

Frau Dr. Mäßen

Herr Dr. Hartmann

Frau Brozek

Frau Dr. Stengel

Angemeldeter Teilnehmender des **Frankfurter Hormon- und Myomzentrums:**

Herr Prof. Dr. Hadji

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Aachen:**

Herr Prof. Dr. Neulen

Angemeldeter Teilnehmender des **Evang. Klinikums Köln-Weyertal:**

Herr Prof. Dr. Römer

Angemeldeter Teilnehmender der **Europäischen Endometriose Liga (EEL e. V.):**

Herr Prof. Dr. Renner

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Frau Dr. Groneberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ObsEva SA:**

Frau Bestel

Herr Mitterhofer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:18 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Obwohl wir schon ein paar Tage in diesem Jahr hinter uns haben, allen noch ein frohes und gutes neues Jahr. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir sind jetzt bei der Markteinführung und damit zusammenhängend der frühen Nutzenbewertung von Relugolix in Kombination mit E2 und NETA zur Behandlung der Uterusmyome. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Gedeon Richter Pharma GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer ObsEva SA, dann die Europäische Endometriose Liga, Herr Professor Dr. Renner, als Kliniker Herr Professor Kiesel von der Uni Münster, Herr Professor Dr. Hadji vom Frankfurter Hormon- und Myomzentrum, Herr Professor Neulen von der Universitätsklinik in Aachen und Herr Professor Römer vom Evangelischen Klinikum Köln-Weyertal. Von den Verbänden haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gedeon Richter Pharma GmbH müssten zugeschaltet sein Frau Dr. Mäßen, Herr Dr. Hartmann, Frau Brozek und Frau Dr. Stengel, von den Klinikern Herr Professor Hadji aus Frankfurt, Herr Professor Neulen aus Aachen, Herr Professor Römer, Köln, Herr Professor Renner von der EEL, Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Groneberg vom BPI, Herr Dr. Rasch vom vfa, Frau Bestel von ObsEva SA sowie Herr Mitterhofer – er fehlt, okay. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, dem Unternehmen Gedeon Richter Pharma GmbH, die Möglichkeit geben, einführend zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt Stellung zu nehmen. Danach treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Gedeon Richter? – Bitte schön, Frau Mäßen.

Frau Dr. Mäßen (Gedeon Richter Pharma): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich unser Team vorstellen: Herr Dr. Björn Hartmann ist für die medizinischen Inhalte verantwortlich, Frau Antonia Brozek und Frau Dr. Stephanie Stengel sind für das Dossier und die Fragen dazu zuständig. Mein Name ist Jutta Mäßen, ich vertrete den Bereich Marktzugang.

In der heutigen Anhörung geht es um Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat. Der Einfachheit halber spreche ich im Folgenden von der Relugolix-Kombinationstherapie. Die Relugolix-Kombinationstherapie wird zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt. Die vom G-BA festgelegte zVT ist eine patientenindividuelle Therapie, die das abwartende Vorgehen, die symptomorientierte Behandlung und die invasiven Erkrankungsoptionen beinhaltet. Ich möchte zunächst kurz das Krankheitsbild des Uterusmyoms beschreiben, den therapeutischen Bedarf für eine medikamentöse Therapieoption darlegen und die Evidenz für die Wirksamkeit und den Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie aufzeigen.

Uterusmyome sind gutartige Tumore der Gebärmutter. Sie treten typischerweise in den Fortpflanzungsjahren auf. Die Inzidenz steigt dabei mit zunehmendem Alter, und nach Einsetzen der Menopause kommt es in der Regel zu einer Rückbildung der Myome. Etwa die Hälfte der Frauen mit Uterusmyom entwickeln Symptome. Die Ausprägung der Symptome ist dabei abhängig von der Lage, der Größe und der Anzahl der Myome. Zu den häufigsten Symptomen zählen die Hypermenorrhoe, also eine zu starke Regelblutung, und die

Dysmenorrhoe, das heißt, Menstruationsschmerz. Es kommen auch Druckschmerzen vor, die durch die Lage der Myome verursacht werden.

Bei der myombedingten Hypermenorrhoe beobachtet man eine sehr starke Regelblutung. Als normal gelten etwa 30 bis 40 ml Blutverlust pro Zyklus, während die Studienteilnehmerinnen in den klinischen Studien im Durchschnitt einen Blutverlust von etwa 230 ml pro Zyklus aufwiesen. Eine Folge dieser Blutung sind häufig auftretende Anämien. Für die Patientinnen sind diese starken Blutungen und Schmerzen sehr belastend. Tägliche Aktivitäten und das soziale Leben sind deutlich eingeschränkt, und damit geht ein erheblicher Verlust von Lebensqualität einher.

Bei Betrachtung der Therapieoptionen von symptomatischen Uterusmyomen zeigt sich, dass es einen allgemeingültigen Behandlungsalgorithmus nicht gibt. Die geeignete Therapieoption hängt stark von der persönlichen Situation der Patientin und deren Behandlungswunsch ab. Zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen stehen verschiedene invasive Verfahren zur Verfügung, wie zum Beispiel die Entfernung der Gebärmutter. Umfragen bei Myompatientinnen zeigen aber, dass 80 Prozent der betroffenen Frauen medikamentöse Behandlung bevorzugen und keine invasiven Behandlungen wünschen. Medikamentöse Therapieoptionen standen vor der Einführung der Relugolix-Kombinationstherapie kaum zur Verfügung. Die meisten dieser bisherigen Therapieoptionen werden Off-label angewendet und mildern nur einzelne Symptome wie zum Beispiel die Hypermenorrhoe. Die langfristige Anwendung wird zudem häufig durch Nebenwirkungen eingeschränkt. Daher besteht ein großer therapeutischer Bedarf für eine wirksame und sichere medikamentöse Behandlung, die langfristig eingenommen werden kann und die die Patientin von Symptomen der Uterusmyome befreit.

Wie die beiden randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien LIBERTY 1 und 2 und deren metaanalytische Zusammenfassung zeigen, erreichen die Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie eine Normalisierung des Blutungsvolumens bzw. sogar eine vollständige Blutungsfreiheit. Außerdem führt die Behandlung zu einer deutlichen Reduktion myombedingter Schmerzen. Auch die Endpunkte in der Kategorie Lebensqualität zeigen eine relevante Verbesserung. Aufgrund der sehr guten Studienergebnisse sehen wir einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber dem abwartenden Vorgehen bei der Behandlung symptomatischer Uterusmyome. – Gerne beantworten wir jetzt Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Dr. Mäßen. – Ich habe eine Frage an die Kliniker – Frau Mäßen ist gerade darauf eingegangen –: Wie werden Patientinnen mit Uterusmyomen mit mäßigen bis starken Symptomen in der Regel behandelt, und unter welchen Umständen – und das ist die entscheidende Frage – kommt für Sie in der klinischen Praxis beobachtendes Abwarten in Betracht? Das ist die Abgrenzungsfrage, die zuvorderst gestellt werden muss. – Herr Professor Hadji.

Herr Prof. Dr. Hadji (Frankfurter Hormon- und Myomzentrum): Vielen Dank. – Derzeit ist es so, dass wir de facto eigentlich nur eine operative Therapie anbieten können, denn UPA [Ulipristalacetat] ist durch die Indikationseinschränkung so stark eingeschränkt, dass es de facto überhaupt nicht mehr zum Einsatz kommt. Die operative Therapie ist die Behandlungsform, die die Patientinnen eigentlich nicht wollen. Das zeigt eine ganze Reihe von wissenschaftlichen Untersuchungen. Wenn man so will, kann man die UPA-Verkaufszahlen vor der Indikationseinschränkung als Indiz dafür nehmen, dass die medikamentöse Therapie eigentlich die bevorzugte Behandlungsform ist, die uns aktuell nicht zur Verfügung steht. Von daher ist es für mich in dem Dossier schwierig zu verstehen, wie man eine operative Therapie als sinnvolle oder zweckmäßige Vergleichstherapie – ich glaube, so heißt das offiziell – überhaupt in Erwägung ziehen kann, weil es eigentlich keine Vergleichstherapie ist. Von daher im Augenblick: Operation ist schön für die Operateure und gut für die Krankenhäuser, aber schlecht für die Frauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hadji. – Herr Professor Römer, Sie haben sich noch gemeldet. – Herr Blindzellner, ich habe Sie auf der Liste, aber jetzt erst die Antwort. – Herr Professor Römer.

Herr Prof. Dr. Römer (Evang. Klinikum Köln-Weyertal): Um auf Ihre Eingangsfrage des abwartenden Vorgehens zurückzukommen: Das kommt für Patientinnen nur infrage, wenn sie wirklich sehr wenig Symptomatik haben. In den Studien hatten wir Patientinnen, die einen Blutverlust über 200 ml hatten, das ist mehr als das Zweieinhalbfache, Dreifache, als es normal der Fall ist. Da kann man eigentlich nur darauf warten, dass die Patientinnen in eine Anämie hineinrutschen. Für die Patientinnen mit moderaten Beschwerden oder schwerer Symptomatik, gerade was die Blutung betrifft – das ist ein wenig der Hauptfokus beim Uterus Myomatosus –, kommt dieses abwartende Vorgehen eigentlich überhaupt nicht infrage. Dann endet es oft doch in einer operativen Therapie, die, wie erwähnt, mit vielen Komplikationen einhergeht. Alle anderen Therapien, die wir zurzeit zur Verfügung haben, sind für die Therapie nicht zugelassen. Ich habe das in meiner Stellungnahme ausgeführt, wie die Gestagene wenig effektiv sind, gerade bei den Myomen, die Blutungsstörungen verursachen, wie die Myome, die sozusagen in die Gebärmutter hineinragen. Also insofern ist hier ein ganz großer Gap, und das abwartende Vorgehen ist für diese Patientengruppe in der klinischen Praxis keine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Römer. – Jetzt habe ich noch Frau Dr. Stengel vom pU, danach Herrn Blindzellner vom GKV-SV und Frau Afraz von der KBV. – Bitte schön, Frau Stengel.

Frau Dr. Stengel (Gedeon Richter Pharma): Vielen Dank. – Vielleicht darf ich dazu noch etwas ergänzen: In unseren Studien war es so: Das Einschlusskriterium war, dass die Patientinnen in den nächsten sechs Monaten, also für die Dauer der Studie, keinen invasiven Eingriff geplant hatten. Für uns ist dieses Einschlusskriterium und die Zustimmung der Patientinnen zu der Studie so zu werten, dass die Patientinnen zum Zeitpunkt der Studie entweder nicht für die invasiven Verfahren geeignet waren oder den konkreten Wunsch hatten, keine invasive Behandlung zu bekommen, sondern stattdessen eine medikamentöse Therapie. Das ist hier vielleicht ein ganz wichtiger Punkt.

Noch ein weiterer Hinweis: In unseren Studien war es so, dass die Patientinnen selbstverständlich auch im Placeboarm Analgetika je nach Bedarf einnehmen konnten. Zusätzlich fand eine Eisensupplementation statt. Wie schon richtig ausgeführt wurde, kamen die Gestagene als Therapieoption für unsere Patientinnen nicht infrage, weil die Patientinnen nicht nur diese Blutungssymptomatik, sondern weitere Symptome hatten, zum Beispiel starke Schmerzen. Beim Ulipristalacetat – das wurde schon ausgeführt – ist es so, dass die Sicherheitsbedenken nach Abschluss dieses Risikobewertungsverfahrens weiter bestehen. Das heißt, es konnten letzten Endes keine Maßnahmen identifiziert werden, anhand derer man das Risiko reduzieren könnte, bzw. es wurden keine Faktoren identifiziert, anhand derer man besonders gefährdete Patientinnen identifizieren könnte. Somit ist es letztlich so, dass von diesen Therapieoptionen, die Sie sie im Rahmen der zVT benannt haben, letzten Endes nach dem Ausschluss für die Patientinnen nur dieses abwartende Vorgehen unter Berücksichtigung, dass Analgetika und die Eisensupplementation möglich waren, infrage kam. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stengel. – Herr Blindzellner, GKV-Spitzenverband, dann Frau Afraz, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Blindzellner, bitte.

Herr Blindzellner: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe auch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer in Bezug auf das Management, und zwar das Management derjenigen Patientinnen, die einen weiter bestehenden Kinderwunsch haben und mit Relugolix behandelt werden. Da muss die Relugolix-Kombinationstherapie irgendwann abgesetzt werden. Meine Frage geht dahin: Haben Sie bereits Erfahrungen, wie die Myomverkleinerung, die Symptomverbesserung, die unter dieser Relugolix-Therapie

möglicherweise eintreten, reversibel sind, wenn Relugolix vor Gravidität abgesetzt werden muss? Meine Frage ist weiterhin, ob eine fertilitätserhaltende Operation oder andere invasive Maßnahme im Anschluss aus klinischer Sicht notwendig sind, bevor überhaupt nach dem Absetzen von Relugolix eine Gravidität geplant werden kann, auch, wie lange möglicherweise die Heilungszeiten nach der invasiven Maßnahme sind, bis eine Gravidität möglich ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Blindzellner. – Herr Professor Hadji.

Herr Prof. Dr. Hadji (Frankfurter Hormon- und Myomzentrum): Ich kann aus meiner Erfahrung nur sagen – es ist erst seit Kurzem auf dem Markt –, dass die Blutungsdauer und -stärke deutlich abnehmen, und zwar schon mit der ersten Tablette. Das wirkt also sehr schnell. Wie sehr sich das Myomvolumen reduzieren, kann ich noch nicht sagen. Ich habe an der Studie – Deutschland durfte leider nicht teilnehmen – nicht teilgenommen. Wir können keine Aussagen dazu machen, wie stark sich das Myomvolumen reduziert. Zu der Heilungsphase danach kann ich als Reproduktionsmediziner sicherlich sagen, das wird nicht anders sein als sonst auch, dass wir mindestens sechs Monate abwarten. Aber die Herren Renner und Römer können als aktive Operateure sicherlich mehr dazu sagen, ob sich das anders als unter UPA verhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Renner hat die Hand gehoben, und Herr Römer hat mit dem Kopf genickt. Also beginnen wir mit Herrn Renner, und dann gehen wir zu Herrn Römer. – Herr Renner.

Herr Prof. Dr. Renner (EEL): Guten Morgen erst einmal. – Herr Blindzellner, um zu Ihrer Frage zurückzukommen, dass wir uns richtig verstehen: Für die reinen Kinderwunschpatientinnen ohne Symptome wäre die Therapie nicht die richtige. Das bedeutet – ich habe das ein wenig aus Ihren Ausführungen herausgehört –, wir behandeln die Kinderwunschpatientinnen mit Tablette und operieren sie dann. Das ist natürlich nicht die Therapie der Wahl. Das heißt im Klartext: Wir reden über die symptomatische Patientin, die Blutungsstörung oder Schmerzen hat, die dann eventuell irgendwann einmal zum Kinderwunsch anstünde. Da sehe ich kein so großes Problem, ganz ehrlich, egal, ob man das dann operieren muss oder nicht. Die Daten reichen zum jetzigen Zeitpunkt auch nicht 100-prozentig aus, dass jemand etwas wirklich evidenzbasiert mitteilen kann.

Was ich als Operateur sagen würde, ist: absetzen, schauen, was passiert. Sind die Blutung oder die Schmerzen so stark, dass es nicht anders funktioniert, dann kommen erst die Operateure überhaupt wieder ins Spiel. Wenn die Patientin mit ihren Myomen schwanger wird, muss man nicht operieren, und wenn man sie operiert, sehe ich das nicht als Problem an. Das heißt, ich glaube, ehrlich gesagt, auch nicht, dass die Operation schwieriger oder sonstiges wird. Wenn Sie weiter fragen, was man nach der Operation machen soll: Auch da ist die Datenlage sehr schwach. Es gibt immer noch Operateure, die sagen, ein Jahr oder zwei Jahre nicht schwanger werden. Davon bin ich schon weit entfernt. Ich würde sagen: Nach drei Monaten schwanger zu werden, spätestens vielleicht nach sechs Monaten, ist überhaupt kein Problem. Das heißt, wenn wir die Kinderwunschpatienten isoliert betrachten, ist das nicht die klassische Patientin, die das Präparat bekommt. Wenn die aber im Verlauf ihrer Myomerkrankung vielleicht nach einem, zwei oder drei Jahren einen Kinderwunsch hat, sehe ich das nicht als Problem oder Kontraindikation für das Präparat an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich nehme jetzt Herrn Blindzellner dazwischen, weil Sie noch eine Nachfrage hatten.

Herr Blindzellner: Das hat sich mit dem erledigt, was Herr Renner gesagt hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sind wir klar. – Dann Herr Professor Römer, bitte.

Herr Prof. Dr. Römer (Evang. Klinikum Köln-Weyertal): Ich finde, das war eine sehr wichtige Frage, weil gerade diese Patientinnen davon profitieren, wie Herr Renner gesagt hat. Um die

Kinderwunschpatientin ohne Symptome geht es nicht. Es geht um die symptomatische Patientin, die vielleicht nicht akut einen Kinderwunsch, aber jetzt ein Blutungsproblem hat. Da kann man besser organerhaltende Therapien durchführen. Ich habe selber Erfahrung bei Patienten mit komplexen Myomen, wo wir das vorher behandelt haben. Oft ist es auch eine Kombination mit einer Operation, und da profitieren die Patientinnen schon aus der Tatsache, dass ihre Anämie behoben und damit die Operation weniger komplikationsbehaftet ist. Ich habe Erfahrungen bei drei, vier Patientinnen, die wir nach einer Vorbehandlung operiert haben, also letztendlich in so einem komplexen OP-Therapiekonzept, und es gibt keine Nachteile bei der Operation, wie das gelegentlich bei den GnRH-Analoga in der Diskussion war. Das ist aber letztendlich nicht so plausibel. Für die symptomatische Patientin mit Blutungsstörung, für die Kinderwunschpatientin, ist es eher ein Benefit, für die reine Kinderwunschpatientin ohne Symptomatik gibt es keine Indikation aus unserer Sicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Römer. – Jetzt habe ich Frau Afraz von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte schön.

Frau Afraz: Hallo zusammen. Ich habe eine Frage zur zVT an die Kliniker. Das Anwendungsgebiet heißt „mäßige bis starke Symptome“. Ich wollte nachfragen: Sehen Sie beobachtendes Abwarten zum Beispiel bei mäßigen Symptomen nicht doch auch als Möglichkeit für Patientinnen, dass die sich dafür in ihrer Situation entscheiden? Eine weitere Frage: Könnten Sie Kriterien benennen, die für die Patientinnen vielleicht aus Ihrer Sicht dazu führen, dass man sich für das eine und gegen das andere entscheidet, also die Frage nach beobachtendem Abwarten und nach Kriterien, wie man sich entscheiden kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Als Erstes habe ich Herrn Hadji, dann Herrn Renner. – Ich gebe für das Protokoll noch die Anmerkung, dass Herr Mitterhofer seit 12:25 Uhr auch unter uns weilt, damit wir das komplettiert haben. – Herr Hadji und dann Herr Renner.

Herr Prof. Dr. Hadji (Frankfurter Hormon- und Myomzentrum): Wenn die Patientin in die gynäkologische Sprechstunde oder sogar in die Myomsprechstunde kommt, hat sie Probleme, die sie so stark belasten, dass sie uns aufsucht. Das allein reicht schon aus, um einen Teil Ihrer Frage zu beantworten. Natürlich ist das ein Problem für die Patientinnen, und sie kommen, damit wir ihnen helfen, die Blutungsstörung zu verbessern. Das steht außer Frage. Ansonsten würden sie nicht erst kommen. Das heißt, wir sehen die Patientinnen, die unter den Blutungsstörungen leiden, und müssen denen irgendeine Form von Therapie vorschlagen, zumindest erwarten die Patientinnen das, die ihre Blutungsstörung verschlechtert. Also, zuwarten ist überhaupt keine Option. Die Patientinnen, die zuwarten können, haben das getan. Wenn sie zu uns kommen, haben sie bereits gewartet. Die kommen nicht gleich bei der ersten Blutungsstörung, sondern erst, wenn es tatsächlich ihre Lebensqualität oder sogar ihre Arbeitsfähigkeit beeinflusst. Von daher: Die Patientinnen, die für die Behandlung infrage kommen, sind Patientinnen, die schwere Blutungsstörungen haben, die darunter leiden und entsprechende Lebensqualitätseinbußen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hadji. – Jetzt Herr Renner, dann Frau Mäßen, dann Frau Preukschat vom IQWiG. – Bitte schön, Herr Renner.

Herr Prof. Dr. Renner (EEL): Im Prinzip möchte ich mich Herrn Hadji anschließen; denn das Wort „Lebensqualität“, das gerade gefallen ist, ist das, was eindeutig im Vordergrund steht. Das heißt, objektiv zu beurteilen, ist manchmal nicht wirklich möglich. Das heißt, Sie können zwar anhand des Hb-Wertes sagen, Sie bluten wirklich sehr stark oder Ihr Kreislauf wird instabil, weil der Hb-Wert nur bei 6 ist. Aber die Lebensqualität ist das, was die Therapie triggert. Deshalb kommen die Patientinnen, und deshalb wollen sie eine Therapie haben. Das heißt im Klartext, wenn die Patientin sagt, ich komme nicht damit zurecht, ich kann zwei Tage im Monat nicht arbeiten, weil ich so stark blute, oder ich muss stündlich meinen Tampon wechseln und kann deshalb nicht mehr aus dem Haus gehen. Das sollte eigentlich die Therapie

triggern. Das heißt im Klartext: Die Frau mit den subjektiven Beschwerden ist die, die entscheidet, wie moderat die Beschwerden sind.

Es sitzen viele Männer in dieser Runde, und ich glaube, wir können das am schlechtesten beurteilen. Wenn wir uns jetzt hinsetzen und sagen, pass mal auf, ich schaue mir das an, und Frau X., Sie sind jetzt so, dass Sie damit leben müssen, weil ich finde, das ist nicht so stark, und bei Frau Y. machen wir eine Therapie. Das ist nicht möglich. Das heißt: Subjektiv im Konsens mit der Patientin, und dann geht es irgendwann um die Therapie: Ja oder Nein. Wir können nicht sagen, man kann noch zuwarten, weil wir denken, jetzt ist alles gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Renner. – Frau Mäßen und dann Frau Preukschat. Okay. – Frau Mäßen.

Frau Dr. Mäßen (Gedeon Richter Pharma): Wir haben eben angesprochen, dass die medikamentösen Therapieoptionen, die vor der Einführung der Relugolix-Kombinationstherapie zur Verfügung standen bzw. nicht zur Verfügung standen, doch sehr eingeschränkt waren. Viele Therapeutika werden Off-label eingesetzt, oder sie mildern nur einzelne Symptome wie die Hypermenorrhoe, es gibt Nebenwirkungen, sodass vielen Patientinnen nichts anderes übrigbleibt als abzuwarten und Schmerzmittel zu nehmen. Diesen Bereich haben wir in unseren Studien so abgedeckt. – Das ergänzend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mäßen. – Frau Preukschat, Herr Blindzellner und dann Frau Stengel.

Frau Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich wollte darlegen, was uns im IQWiG umgetrieben hat, als wir die Nutzenbewertung gemacht haben. Wir mussten uns zunächst fragen: Sind die beiden Studien, die der pU vorgelegt hat, relevant? Da war die erste Frage: Haben die Patientinnen in der Vergleichsgruppe eine adäquate Therapie erhalten? Das heißt, was hätte man mit diesen Patientinnen, wie Sie schon dargelegt haben, Patientinnen mit einem Blutverlust um die 200, in der Welt gemacht, bevor es Relugolix gab? Das hat uns in der Bewertung sehr beschäftigt. Die Stellungnahme, in der vom pU dargelegt wurde, dass es wirklich Patientinnen mit einer sehr schwerwiegenden Symptomatik sind, hat uns darin bestärkt, dass es richtig war, dass wir letztlich nur bei einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen geblieben sind, weil für uns unklar ist, ob die Patientinnen in der Vergleichsgruppe mit diesem beobachtenden Abwarten wirklich adäquat behandelt wurden. Das heißt, was hätte man mit diesen Patientinnen gemacht, bevor es Relugolix gab? Hätten die nicht doch eine Operation bekommen? Hätten die nicht doch Ulipristal genommen? Das vielleicht als ganz explizite Frage an die Kliniker: Wenn Sie sich das Patientenkollektiv in den beiden Studien anschauen, was hätten die Patientinnen bekommen, bevor Relugolix in die Welt gekommen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich sehe Herrn Hadji, der sich gemeldet hat, und dann sehe ich Herrn Professor Römer. – Herr Professor Hadji.

Herr Prof. Dr. Hadji (Frankfurter Hormon- und Myomzentrum): Ja klar, Sie hätten entweder Schmerztherapie bekommen, der Hb wäre weiter abgesackt, Sie wären noch schlechter in der Lebensqualität, wären noch schlechter zu operieren gewesen, und dann wären Sie zum Arzt gegangen. Der hätte keine andere medikamentöse Alternative gehabt und die Patientin wäre operiert worden und – wie wir aus den Zahlen aus Deutschland wissen – in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vollkommen unnötigerweise eine Hysterektomie. Das ist genau das, was die Frau nicht will. Das ist die einzige Alternative, die passieren könnte.

In Ihrem Gutachten kann ich überhaupt nicht nachvollziehen, wie man die Operation als zweckmäßige Vergleichstherapie vorschlagen kann, wenn 80 bis 90 Prozent der Frauen überhaupt nicht operiert werden wollen, wenn es irgendwie gehen würde, und schon gar nicht hysterektomiert. Wenn Sie sich die Statistiken über die Hysterektomierate in Deutschland anschauen, dann verstehe ich erst recht nicht, muss ich fairerweise sagen, dass

man sozusagen die einzige Alternative, die wir im Augenblick haben – und UPA ist nach der massiven zweifachen Indikationseinschränkung keine Alternative mehr –, dass das nicht möglich ist. Zum Zeitpunkt der Studie hätte man UPA vielleicht noch einsetzen können. Als die Rekrutierungsphase war, wäre vielleicht UPA gewesen, aber das ist hätte, wenn und aber. Unsere Versorgungsrealität heute hier in Deutschland ist: UPA ist keine Alternative mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hadji. –Herr Professor Römer hat sich noch dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Römer (Evang. Klinikum Köln-Weyertal): Ich möchte das unterstützen. In der Regel hätte man diese Patientinnen operiert, UPA ist keine Alternative; das wird auch von unseren Fachgesellschaften gesagt. Das ist weder den Ärzten noch den Patientinnen durch die eingeschränkte Indikation zu vermitteln. Das muss man leider so sagen. Ich habe die Gestagene schon erwähnt. Das ist immer so ein hilfloser medikamentöser Therapieversuch, um das letztendlich vielleicht noch hinauszuzögern. Wir wissen, das wirkt bei den Blutungsstörungen nicht. Insofern wären diese Patientinnen alle über kurz oder lang einer operativen Therapie zugeführt worden, also einer Hysterektomie. Gerade hier in Deutschland haben wir einen erheblichen Nachholbedarf, diese Rate weiter zu senken. Wenn man die OECD-Daten sieht, sind wir in den deutschsprachigen Ländern immer noch sehr hoch. Die Entscheidung der Patientin muss man eigentlich in den Vordergrund stellen, und wenn man einer Patientin mit einer medikamentösen Therapie eine Alternative anbieten kann, die erfolgreich ist und die Blutungsstörung behandelt, ist das, glaube ich, kein richtiger Vergleich.

Noch einmal zu der vorherigen Frage mit dem abwartenden Vorgehen bei mäßigen Beschwerden: Das würde letztendlich nur Sinn machen, wenn man sagen würde, das wird irgendwann von alleine besser. Das wird es aber mit Sicherheit nicht, weil Myome wachsen, solange die Patientin nicht postmenopausal ist. Damit werden letztendlich auch die Beschwerden mehr, und irgendwann steht die Entscheidung an. Da wartet man nicht erst, bis die Patientin vielleicht eine transfusionspflichtige Anämie hat, sondern behandelt die vorher. Der Aspekt Lebensqualität ist auch schon zum Tragen gekommen. Also, im Grunde genommen gibt es hier keine adäquate Vergleichstherapie, muss man sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Daraus abgeleitet stellt sich für mich die Frage, ob es diese Gruppe der Patientinnen mit mittelschweren bis schweren Beschwerden, für die beobachtendes Abwarten eine adäquate Therapieoption ist, überhaupt gibt, für die ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweiten Gruppe ausgeworfen wurde, bei der die OP als Maß aller Dinge bezeichnet wurde, jenseits der Diskussion, die Herr Hadji jetzt angefangen hat, ob die OP gewollt oder gewünscht ist. Das ist hier der spannende Punkt, und da drehen wir uns ein wenig im Kreis. Je länger wir diskutieren, umso mehr hinterfrage ich, gerade was die Blutarmut etc. pp. bei über 200 angeht, ob es diese Gruppe gibt oder nicht. Es ist hier operationalisiert worden, okay, sie beißen noch ein hartes Jahr in Kernseife auf Deutsch gesagt, um das mal ganz platt zu formulieren und sagen: Wir lassen uns im nächsten halben Jahr nicht operieren im Dienste der Wissenschaft und schauen mal, was passiert. Aber darüber werden wir jetzt im weiteren Jahr noch diskutieren. – Frau Stengel vom pU noch, dann Herr Blindzellner und Frau Afraz.

Frau Dr. Stengel (Gedeon Richter Pharma): Danke schön. – Ich möchte noch einmal hervorheben, dass diese invasiven Verfahren, also die Myomembolisation und die Hysterektomie, grundsätzlich nicht bei Patientinnen infrage kommen, die noch einen Kinderwunsch haben. Ein weiterer wichtiger Aspekt, den man im Kopf haben sollte, ist: Es heißt nicht, dass eine Patientin, wenn sie sich für eine Myomembolisation entscheidet, langfristig von ihren Symptomen befreit ist. Es gibt letzten Endes sehr hohe Rezidivraten. Ich glaube, diese Vorstellung, man hat einen invasiven Eingriff und damit ist das Problem erledigt, entspricht nicht der Realität.

Ein weiterer Aspekt ist, wenn sich die Patientinnen in den Studien keinen invasiven Eingriff wünschen. Ich denke, es ist an der Stelle wirklich sehr wichtig, dass man die Patientinnen in

die Therapieentscheidung einbezieht; das ist keine Entscheidung, die der behandelnde Arzt allein trifft. Wenn sich die Patientin nach einer ausführlichen Aufklärung, in der man ihr die Nutzen und Risiken erläutert, dafür entscheidet, dass sie keine invasive Therapie möchte, dann muss man das akzeptieren. Das wäre zumindest unsere Perspektive.

In der Realität ist es so, wie Herr Römer dargelegt hat. Die Gestagene sind nicht sonderlich wirksam, und dann gibt es neben der Eisensupplementation, die möglich ist, und den Analgetika nur noch die kombinierten oralen Kontrazeptiva, die Off-label eingesetzt werden. Diese hatten Sie nicht als Teil der zVT benannt, weil Sie sie offensichtlich nicht als zweckmäßig erachten. Daneben ist es so, dass für die KOK keine Evidenz im Anwendungsgebiet vorliegt. Sie sind maximal zur Behandlung der Hypermenorrhoe zugelassen. Damit sind wir wieder an dem Punkt, dass für die Patientinnen, die sich keinen invasiven Eingriff wünschen, keine anderen Therapieoptionen möglich waren. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stengel. – Herr Blindzellner und dann Frau Afraz.

Herr Blindzellner: Ich hätte genau dazu eine Frage, Frau Stengel oder Frau Mäßen. Sie haben darauf hingewiesen, dass in den Ausschlusskriterien steht: Eine invasive Maßnahme war innerhalb von sechs Monaten für eine Patientin nicht geplant, die in die Studie eingeschlossen wurde. Nicht, dass sie das nicht gewünscht hat. Einige der Studienzentren sind in Chile, in Brasilien oder auch in Südafrika. Ich kenne die dortigen Gesundheitssysteme nicht auswendig, aber ich kann mir vorstellen, dass eine Operation dort nicht in Gänze von den Kostenträgern übernommen wird. Ich könnte mir auch durchaus vorstellen, dass finanzielle Aspekte dabei eine Rolle gespielt haben, dass innerhalb von sechs Monaten für die Patientinnen eine Operation nicht geplant war. Haben Sie Daten dazu, für wie viele Patientinnen in der Studie tatsächlich der Patientenwunsch ausschlaggebend oder eine medizinische Erwägung war, weshalb keine Operation innerhalb von sechs Monaten durchgeführt wurde, und bei wie vielen Patientinnen möglicherweise finanzielle Erwägungen eine Rolle gespielt haben? Das würde mich sehr interessieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. Wer möchte vom pU antworten? – Frau Mäßen oder Frau Stengel oder Herr Hartmann oder Frau Brozek? – Frau Stengel.

Frau Dr. Stengel (Gedeon Richter Pharma): Danke schön. – Dazu liegen uns tatsächlich keine Daten vor. Wir wissen nicht, wie viele Patientinnen eventuell aus kostentechnischen Überlegungen an der Studie teilgenommen haben. Wir möchten aber darauf hinweisen, dass durchaus auch europäische Teilnehmerinnen teilgenommen haben und ein Großteil der Patientinnen aus den USA kam. Es ist nicht so, dass die gesamte Patientenklientel aus Ländern kam, in denen die Behandlung bzw. der Behandlungsstandard irgendwie von den finanziellen Möglichkeiten abhängt. Aber vielleicht auch da der Hinweis: Wir sehen trotzdem, dass sich die Patientinnen auch in Europa für diese Studie entschieden haben. Also diese Patientinnen wünschen sich keine invasiven Verfahren. Sie möchten eine medikamentöse Therapie haben. Das ist ein Punkt, den ich noch mal hervorheben möchte. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, noch eine Nachfrage?

Herr Blindzellner: Keine Nachfrage. Übrigens auch in den USA ist der Anteil der Selbstzahler leider sehr hoch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Auch das nehmen wir ins Protokoll, wobei wir uns jetzt im Spekulativen bewegen. Aber der entscheidende Punkt ist, wir haben es eben gehört: Wer hier nicht wegläuft und bei drei auf dem Baum ist, wird eben maximal invasiv behandelt, wenn er sich nicht wehrt. Das ist eben angekommen. Ja, ich formuliere es mal so. Das haben wir eben gehört. Deshalb haben wir die hohen Raten. In anderen Staaten haben wir die hohen Raten nicht, weil es vielleicht nicht medizinisch indiziert ist, weil es vielleicht

auch mit der Infrastruktur oder mit Kostenbelastung zu tun hat. Ich will es jetzt nicht an der Kostenbelastung festmachen, es kann auch an der Infrastruktur liegen. Ich kenne das Gesundheitssystem in Chile nicht. Also, wie gesagt, das bleibt offen, Herr Blindzellner, das nehmen wir zu Protokoll. Sie haben den Hinweis gemacht, dass es in Amerika auch die Selbstbeteiligung gibt. – Frau Afraz, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Afraz: Noch mal die Frage bezüglich beobachtendes Abwarten, auch wieder an die Kliniker: Uns stellt sich die Frage: Können Sie vielleicht quantifizieren, wie viele Patientinnen es gibt, die sich, sobald sie die Diagnose haben, dass es sich um etwas Gutartiges handelt, entscheiden, doch erst mal abzuwarten, und wie lange von Ihrem Gefühl die Zeit zwischen der Diagnose und der Entscheidung ist, sich operieren zu lassen? Wird dann der nächste OP-Termin in zwei Wochen genommen, oder ist das vielleicht doch eine Entscheidung, die man auf das nächste halbe Jahr, auf das nächste Jahr schiebt? Diesbezüglich wollten wir Ihre Erfahrung hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Renner, bitte.

Herr Prof. Dr. Renner (EEL): Die Frage ist ähnlich zu beantworten, wie sie vorhin von mir schon beantwortet wurde. Das heißt, das kann man so pauschal nie sagen. Eine Patientin, die deutliche Beschwerden hat, gehört therapiert und wird auch schnell therapiert werden wollen. Bei einem OP-Termin wird es sicherlich nicht so sein, dass in jeder Klinik – dagegen würde ich mich verwehren – die Patientin sofort einkassiert wird, direkt einen OP-Termin bekommt und möglichst am nächsten Tag operiert wird. Natürlich wird das besprochen, natürlich gibt es Bedenkzeit, die mal länger und mal kürzer sein kann, je nachdem, wie stark die Patientin gerade blutet. Das heißt im Klartext: Es muss nicht innerhalb von zwei Wochen operiert werden, aber wenn ich so eine Patientin sehe, die eine sehr starke Blutung hat, wird sie darüber aufgeklärt, wenn man jetzt noch drei Monate wartet, kann es sein, dass demnächst in zwei Wochen notfallmäßig ein Rettungswagen kommt, weil sie eine Bluttransfusion braucht. Pauschal zu sagen, dass das jede Myompatientin ist, wäre total vermessen. Beschwerden aggravieren im Verlaufe der Erkrankung, das heißt, irgendwann ist der Punkt erreicht, an dem man sagt, man kann nicht mehr garantieren, dass man nicht lieber sofort therapieren sollte. Um die Frage noch mal zurückzuspielen: Sie ist eigentlich so nicht beantwortbar, das heißt, man kann nicht fest sagen, es muss jetzt innerhalb von zwei Wochen oder innerhalb von drei Monaten sein. Es hängt von den Beschwerden und dem Risiko ab, das die Patientin gern selbst eingehen will.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Renner. Das war eben nur eine Überspitzung, die ich in Anlehnung an das, was Herr Hadji am Anfang gesagt hat, mit Blick auf die im internationalen Vergleich relativ hohen maximalinvasiven Interventionsraten so formuliert habe und mit Blick auf die Äußerung, dass es dem einen oder anderen Verwaltungsdirektor eines Krankenhauses lieber wäre, wenn maximal invasiv interveniert, als dass eine medikamentöse Therapie zur Anwendung gebracht würde. Insofern habe ich nur das überspitzt reflektiert, was von den klinischen Experten mit allem Impetus der wissenschaftlichen Gewogenheit ausgeführt wurde. So war die Bemerkung „wer nicht bei drei auf dem Baum ist, wird operiert“ zu verstehen.

Der Patient – und hier die Patientin – steht im Mittelpunkt; das brauchen wir überhaupt nicht zu betonen. Ich würde es jetzt mal ganz platt sagen: Wenn Sie in der Vergangenheit keine vernünftige Arzneimitteltherapie hatten, war der Punkt, an dem operiert wurde, sicher früher, als wenn man heute sagt: Wir haben eine Arzneimitteltherapie, und die probieren wir mal. Wenn die wirkt, wird möglicherweise der OP-Termin oder eine Operation ein Stück weit länger dauern oder möglicherweise idealiter gar nicht mehr erforderlich sein. Also, vor diesem Hintergrund vergleichen wir da ein wenig Äpfel mit Birnen, wenn ich mir die Therapieoptionen aus der Vergangenheit anschau. Deshalb ist für mich die spannende Frage: Gibt es diese Gruppe der Patientinnen mit mittelschweren und schweren Symptomen, bei denen beobachtendes Abwarten mit den Risiken, die Sie beschrieben haben – in zwei Wochen

kommt der Rettungswagen und dann brauchen sie eine Bluttransfusion –, überhaupt oder gibt es sie nicht? Das ist der entscheidende Punkt. – Jetzt haben wir Herrn Hadji, dann noch mal Herrn Blindzellner und danach Herrn Hartmann vom pU.

Herr Prof. Dr. Hadji (Frankfurter Hormon- und Myomzentrum): Ich wollte Herrn Renner nur kurz zustimmen und sagen, dass die Patienten, die wir in einem spezialisierten Zentrum sehen, zum Teil vorselektionierte Patientinnen sind und dass wir so gesehen für die niedergelassene Gynäkologin oder den niedergelassenen Gynäkologen nicht repräsentativ sind, weil die Patientinnen, die zu mir kommen, ein Problem haben und es schnell gelöst bekommen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber ich gehe mal davon aus – wie gesagt, ich versuche hier auch immer, zu lernen –: Wer eine mittelschwere Symptomatik hat, die definiert oder davon geprägt ist, dass ich 200 ml – 230 ml ist eben gesagt worden – Blutverlust habe, dass ich starke Schmerzzustände habe und das ist eben der mittelschwere Fall – im niedergelassenen Bereich taucht möglicherweise zuerst jemand auf, der sagt: Ich bin ein wenig inkommodiert, herzlichen Glückwunsch –, der ist eigentlich per se und per definitionem behandlungsbedürftig. Ich sehe Nicken, nur damit wir versuchen, uns auf die Indikation zu beschränken. Danke schön. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Ich hätte noch einen neuen Themenkreis angeschnitten, und zwar eine Frage zur Sicherheit von Relugolix an den pharmazeutischen Unternehmer. Symptomatische Myome sind eine sehr häufige Erkrankung, ungefähr jede vierte Frau ist betroffen. Die Erkrankung kann durchaus über Jahrzehnte hinweg auftreten. Relugolix, die Kombination, ist für die langfristige Therapie zugelassen worden. Gleichwohl liegen uns jetzt Studiendaten über 24 Wochen und nur von circa 500 Patientinnen vor. Meine Frage ist daher, ob seitens des pharmazeutischen Unternehmers noch weitere Maßnahmen übernommen werden, um die Sicherheit der Relugolix-Kombination in der Langzeittherapie hinsichtlich zum Beispiel Osteoporose, Depressionen oder Thrombosen mit einer größeren Stichprobe zu untersuchen? Gibt es insbesondere weitere vergleichende Studien, die der pharmazeutische Unternehmer hier plant? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. Wer möchte antworten? – Herr Hartmann hatte sich eben gemeldet, aber ich weiß nicht, ob er das macht. Doch, Herr Hartmann, bitte. Dann bekommen Sie zweimal das Wort.

Herr Dr. Hartmann (Gedeon Richter Pharma): Vielen Dank. – Wenn ich noch mal kurz auf das abwartende Vorgehen zurückgehen darf, weil das hier ein großes Thema zu sein scheint: Wir sind der Meinung, dass es durch die Patientenpopulation in den Studien durchaus abgebildet war, weil unter anderem auch die symptomatische Behandlung von Schmerzen durch Schmerzmittel einerseits und der Ausgleich der Eisenmangelanämie durch Eisensupplementation andererseits gewährleistet war. Was man vielleicht in dem Zusammenhang verstehen muss, ist der Leidensweg der Patientinnen. Es ist oftmals so, dass sich die Myome nicht von heute auf morgen entwickeln, plötzlich da sind und eine Symptomatik verursachen. Das heißt, es kann bei den Patientinnen durchaus ein schleicher Prozess sein. Das ist auch der Grund dafür, dass es, wenn man sich die Daten anschaut, oftmals sehr lange dauern kann, bis man überhaupt Myome und die Symptomatik als solches diagnostiziert und eine gezielte Therapie eingeleitet werden kann. Das kann bei einigen Patientinnen bis zu fünf Jahren dauern. Das ist ein ähnliches Bild wie bei der Endometriose, wo es teilweise noch länger dauert. Das heißt, der Leidensweg ist relativ lang.

Was man beispielsweise in den Studiendaten auch gesehen hat, ist, dass es ungefähr 20 Prozent waren, die schon über zehn Jahre mit Myomen und deren Beschwerden zu kämpfen hatten. Knapp 90 Prozent – das waren fünf bis zehn Jahre – und um die 60 Prozent unter fünf Jahren. Bei den Patientinnen steht schon eine längere Leidensgeschichte dahinter, was erklärt, dass sich Patientinnen durchaus darauf einlassen, erst mal mit Schmerzmitteln weiterzumachen, die Anämie auszugleichen und zu schauen, wie sich das entwickelt, gerade

wenn man über die perimenopausalen Patientinnen redet, die kurz vor der Menopause stehen, weil bekannt ist, dass in der Menopause die Symptomatik zurückgeht. Da ist die Hoffnung, dass man vielleicht ohne Operation oder invasives Vorgehen bis in die Menopause hineinkommt.

Noch ein Punkt ergänzend dazu: Gerade in Bezug auf die Operationen, die mit Risiken und teilweise hohen Rezidivraten behaftet sind, hat man gesehen, dass die Zufriedenheit der Patientinnen oftmals deutlich höher ist, wenn mit ihnen gemeinsam die Therapie lange im Vorfeld geplant wird, wenn beispielsweise sechs Monate im Vorfeld mit der Patientin gesprochen wurde und dann die Operation erfolgt. Dazu gibt es gute Studiendaten. – Das vielleicht noch zu dem Thema.

Jetzt zu Ihrer anderen Frage zum Thema der Sicherheit: Wir hatten diese Daten im Dossier über die 24 Wochen eingereicht, was diese Definition laut der EMA für die chronische Erkrankung mit beinhaltet. Was jetzt noch in unserer Stellungnahme nachgereicht wurde, sind beispielsweise die Daten über die 52-Wochen-Therapie. Es gibt aber auch Daten bis zu 104 Wochen, die noch nicht veröffentlicht sind, also zwei Jahre Therapie mit der Relugolix-Kombinationstherapie. Dort hat man gesehen, dass es im Vergleich zu Placebo, gerade in Bezug auf diese wichtige Nebenwirkung Knochengesundheit bei dieser Therapieoption keine signifikanten Unterschiede zu Placebo gibt. Das trifft auch auf andere Nebenwirkungsfelder zu, die Sie eingangs erwähnt haben, beispielsweise auf die Depression.

Was das VTE-Risiko angeht, ist meines Wissens keine weitere Studie geplant. Man muss wissen, bei der Inzidenzrate von Thrombosen müssten das sehr große Studien sein. Man kennt das von den oralen Kontrazeptiva, die nach Zulassung als PASS-Studien angelegt werden, und dann reden wir über eine Dauer von sieben bis zehn Jahren, um wirklich auf diese Patientenzahlen zu kommen. Was man aber rein biologisch noch sagen muss: Wir haben hier eine Kombination aus einem GnRH-Antagonisten, der bei den entsprechend therapierten Frauen Estradiol und Progesteron herunterreguliert und eine Add-back-Therapie mit einer sehr niedrig dosierten Kombination aus Östrogen und Gestagen, wobei man davon ausgehen sollte, dass hier das VTE-Risiko, also das Risiko für Thrombosen, mit den niedrig riskanten oralen Kontrazeptiva vergleichbar ist bzw. eventuell noch geringer als das und dieser Wirkmechanismus auf der einen Seite und der niedrigen Dosierung der Add-back-Therapie auf der anderen Seite. – Beantwortet das ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hartmann. – Sie haben die Daumen hoch, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Sehr gut, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Dann schaue ich noch mal in Richtung von Frau Afraz. Frau Afraz, haben Sie noch eine Frage?

Frau Afraz: Keine Fragen mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – PatV noch eine Frage? – Keine.

Frau Teupen: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich keine weiteren Fragen mehr auf dem Zettel. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, die wichtigen Punkte, die aus seiner Sicht noch mal adressiert werden sollen, darzustellen. – Frau Mäßen, vermute ich, wird das machen.

Frau Dr. Mäßen (Gedeon Richter Pharma): Ich mache das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin jetzt im Moment froh, dass ich ein Mann bin, bis wir heute Nachmittag zum Prostatakarzinom kommen, dann, denke ich mir, ist das auch wieder doof. Also, bitte schön.

Frau Dr. Mäßen (Gedeon Richter Pharma): Vielen Dank zunächst für die konstruktive Diskussion, die wir heute hatten. Es ist deutlich geworden, dass die Relugolix-

Kombinationstherapie eine Lücke in der Behandlung symptomatischer Uterusmyome schließt. In der Anhörung heute haben wir das Thema abwartendes Vorgehen erörtert, inwieweit Patientinnen mit mittleren und starken Symptomen für das abwartende Vorgehen geeignet sind. Wir haben auch die Kinderwunschpatientinnen beleuchtet und Fragen der Sicherheit angesprochen.

Als Fazit sehen wir, dass wir mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine wirksame und sichere Therapieoption für symptomatische Uterusmyome vorliegen haben, die von den Patientinnen auch langfristig angewendet werden kann. Wir haben in unseren Studien gesehen, dass unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie die betroffenen Patientinnen eine Normalisierung des Blutungsvolumens und der Blutungssymptomatik erreicht haben. Die myombedingten Schmerzen sind deutlich reduziert worden, und es ist zu einer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gekommen. Deshalb ist aus unserer Sicht gegenüber dem abwartenden Vorgehen bei der Behandlung symptomatischer Uterusmyome ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vorhanden. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Mäßen, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank auch an alle, die unsere Fragen beantwortet und sich mit Fragen an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das in unsere Bewertung einzubeziehen haben. Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:13 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-330 Relugolix / Estradiol /
Norethisteronacetat**

Stand: Dezember 2020

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

Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat
zur Behandlung der Symptome bei Gebärmutter-Myomen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| | |
|--|---|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | <i>Siehe Übersicht II „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i> |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. | Hysterektomie Myomenukleation (perkutane Transkatheter-)Embolisation (stationär) |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen | Beschluss über die Aufnahme der Uterus-Ballon-Therapie (Behandlung der Menorrhagie/ Hypermenorrhoe) in Anlage B der Richtlinie über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB): „Methoden, die <u>nicht</u> als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen.“ – vom 16. Oktober 2000 Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a SGB V vor. |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | <i>Siehe systematische Literaturrecherche</i> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Relugolix / Estradiol / Norethisteron- acetat H01CC54 Ryeqo® | Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen. |
| GnRH-Analoga | |
| Goserelin L02AE03 Zoladex®-Gyn | Symptomatischer Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie. (Stand FI: April 2015) <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Behandlung des Uterus myomatosus sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.</i> |
| Leuprorelin L02AE02 Trenantone®-Gyn | Symptomatischer Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung in den Eierstöcken angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie. (Stand FI: August 2018) <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Dauer der Anwendung ist auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen.</i> |
| Triptorelin L02AE04 Decapeptyl Gyn | Bei symptomatischem Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Verkleinerung einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie. (Stand FI: März 2015) <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Wegen der möglichen Wirkung auf die Knochendichte sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4.).</i> |
| Progesteron-Rezeptor-Antagonisten | |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|---|
| <p>Ulipristalacetat G03XB02 Esmya®</p> | <p>Ulipristalacetat ist indiziert für ein Behandlungsintervall zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist. Ulipristalacetat ist indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation nicht infrage kommt (Stand FI: Juli 2018)</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: „[...] Der behandelnde Arzt sollte die Patientin über die Notwendigkeit von Behandlungspausen aufklären. Es liegen Untersuchungen für wiederholte Intervall-Behandlungen von bis zu 4 Intervall-Behandlungen vor.“</i></p> |
| <p>Gestagene</p> | |
| <p>Chlormadinon G03DB06 Chlormadinon- Jenapharm</p> | <p>unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und Dysmenorrhoe. (Stand FI: April 2018)</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.4. der Fachinformation: Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. [...]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose |
| <p>Levonorgestrel G02BA03 Mirena®</p> | <p>Kontrazeption, Hypermenorrhoe (Stand FI: Mai 2020)</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen): [...] Angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen. [...]</i></p> |
| <p>Andere</p> | |
| <p>Tranexamsäure B02AA02 (Cyklokapron®)</p> | <p>Bei Hypermenorrhoe (zu starke Monatsblutung). (Stand FI: Juli 2016)</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Die empfohlene Dosierung beträgt 3x täglich 2 Filmtabletten, solange eine Behandlung erforderlich ist, höchstens jedoch für die Dauer von 4 Tagen. [...]</i></p> |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-330 (Relugolix/Estradiol/NETA)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 30. Oktober 2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Indikation | 5 |
| 2 Systematische Recherche..... | 5 |
| 3 Ergebnisse..... | 6 |
| 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte..... | 6 |
| 3.2 Cochrane Reviews | 7 |
| 3.3 Systematische Reviews..... | 20 |
| 3.4 Leitlinien..... | 26 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie | 33 |
| Referenzen | 35 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| COCP | combined oral contraceptive pill |
| CVR | Contraceptive vaginal ring |
| EA | endometrial ablation |
| ECRI | ECRI Guidelines Trust |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GnRHa | Gonadotropin-releasing hormone agonists |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HMB | Heavy menstrual bleeding |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LIUS | levonorgestrel intrauterine system |
| LoE | Level of Evidence |
| MBL | Menstrual blood loss |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NSAIDs | non-steroidal anti-inflammatory drugs |
| OR | Odds Ratio |
| PBAC | Pictorial Bleeding Assessment Chart |
| QoL | Quality of Life |
| RR | Relatives Risiko |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SPRM | Selective progesterone receptor modulators |
| TA | tranexamic acid |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| UAE | uterine artery embolisation |

UPA Ulipristalacetat
WHO World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der Symptome durch Gebärmutter-Myome.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Gebärmutter-Myome* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.09.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 416 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2001 [5].

Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V: Uterus-Ballon-Therapie.

Fazit

Antragsstellung: Gemäß 2.2. der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung nach § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Arbeitsausschuss zu stellen.

Die Beratung der Behandlungsmethode Uterus-Ballon-Therapie geht zurück auf einen Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen. Der ordnungsgemäße Beratungsantrag und die Begründung zu diesem Antrag wurden in der 22. Sitzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ am 23.09.1999 vom Vorsitzenden der Krankenkassenseite schriftlich in den Ausschuss eingebracht.

Zusammenfassende Bewertung

Chronische Blutungsstörungen bedeuten erhebliche Einschränkungen sowohl der Leistungsfähigkeit als auch der Lebensqualität der betroffenen Frauen.

Zur Behandlung dieser Blutungsstörungen werden deshalb im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung verschiedene konservative (in der Regel medikamentöse), minimal-invasive und andere operative Behandlungsmethoden vorgehalten.

Für einen Teil dieser Patientinnen kann nach erfolgloser konservativer Therapie die Verödung oder Abtragung der Gebärmutter Schleimhaut die geeignete Therapieform darstellen, um die Blutungsstärke und –häufigkeit zu reduzieren. Hierfür stehen mit der hysteroskopischen Schleimhautverödung oder hysteroskopischen Schleimhautabtragung bewährte Therapien zur Verfügung, die derzeit als der Goldstandard in diesem Bereich angesehen werden und zum Leistungsumfang der Vertragsärztlichen Versorgung gehören. Die Gebärmutter bleibt dabei als Organ erhalten und eine Gebärmutterentfernung kann so ggf. vermieden werden.

Das gleiche therapeutische Ziel verfolgen neuere Therapieformen wie die Uterus-Ballon-Therapie. Bisher konnte eine therapeutische Überlegenheit gegenüber den zur Verfügung stehenden, oben genannten, minimal-invasiven Verfahren nicht belegt werden.

Da etablierte Standardtherapien zur Verfügung stehen, die ebenso wie die UBT die Gebärmutterentfernung vermeiden, wird die medizinische Notwendigkeit für die zusätzliche Einführung dieser Therapieform nicht festgestellt. Hinsichtlich ihres Nutzens erreicht die UBT etwa die gleichen Behandlungsergebnisse wie die etablierten Standardverfahren.

Allerdings verursacht die UBT gegenüber den hysteroskopischen Verfahren deutlich höhere Kosten infolge der finanzaufwendigen Einwegmaterialien. Der Arbeitsausschuss kommt deshalb zu dem Fazit, dass bei fehlendem überlegenem Nutzen und höherem Kostenaufwand eine zusätzliche Einführung dieser Behandlungsmethode in die vertragsärztliche Versorgung gegenwärtig nicht begründet ist.

3.2 Cochrane Reviews

Bofill Rodriguez M et al., 2020 [1].

Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding.

Fragestellung

To determine the effectiveness, acceptability and safety of progestogen-releasing intrauterine devices in reducing heavy menstrual bleeding.

Methodik

Population:

- Women of reproductive years with regular heavy periods measured either objectively (by the alkaline haematin method), semi-objectively (by PBAC score) or subjectively (patient perception)

Intervention/Komparator:

- Progestogen-releasing intrauterine devices versus no treatment, placebo or any other medical or surgical treatment for the reduction of HMB.

Endpunkte:

- Menstrual bleeding (primärer Endpunkt), QoL, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecology and Fertility Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO and CINAHL (from inception to June 2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 RCTs (2511 women)

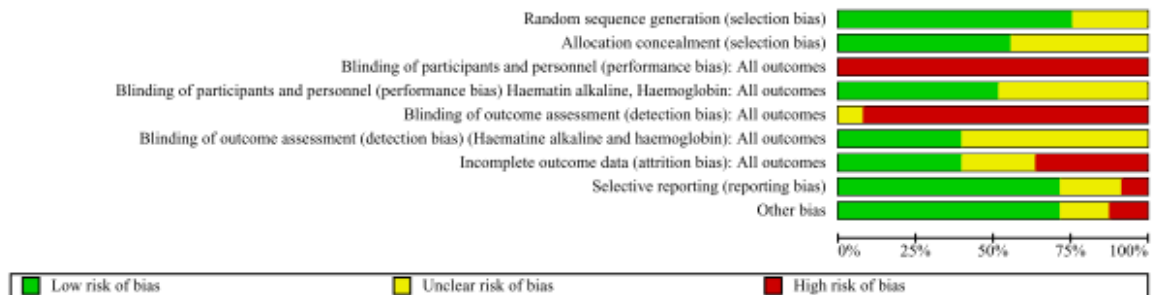
Charakteristika der Population:

- A majority of trials excluded women with fibroids of any kind or either those greater than a certain diameter or those large enough to distort the uterine cavity. One research group investigated the effects of treatments separately in women with fibroids (but excluding submucous fibroids of any size distorting the uterine cavity or intramural or subserous fibroids greater than 5 cm in diameter) and women without any evidence of fibroids (in two separate publications). Many studies required women to have completed their families. Menstrual blood loss was usually confirmed by the alkaline haematin method or Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC) scores prior to the initiation of treatment in consecutive menstrual cycles but in two trials, women were eligible if they considered their menstrual blood flow excessive. In one trial, participants complaining of HMB were only included if they had confirmed adenomyosis, but in two other trials adenomyosis was an exclusion criterion. One

trial investigated the effects of treatments for HMB in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement.

Qualität der Studien:

Figure 2. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- LNG-IUS versus other medical therapy
 - The other medical therapies were norethisterone acetate, medroxyprogesterone acetate, oral contraceptive pill, mefenamic acid, tranexamic acid or usual medical treatment (where participants could choose the oral treatment that was most suitable).
 - The LNG-IUS may improve HMB, lowering menstrual blood loss according to the alkaline haematin method (mean difference (MD) 66.91 mL, 95% confidence interval (CI) 42.61 to 91.20; 2 studies, 170 women; low-certainty evidence); and the Pictorial Bleeding Assessment Chart (MD 55.05, 95% CI 27.83 to 82.28; 3 studies, 335 women; low-certainty evidence).
 - We are uncertain whether the LNG-IUS may have any effect on women's satisfaction up to one year (RR 1.28, 95% CI 1.01 to 1.63; 3 studies, 141 women; I² = 0%, very low-certainty evidence). The LNG-IUS probably leads to slightly higher quality of life measured with the SF-36 compared with other medical therapy (MD 2.90, 95% CI 0.06 to 5.74; 1 study: 571 women; moderate-certainty evidence) or with the Menorrhagia Multi-Attribute Scale (MD 13.40, 95% CI 9.89 to 16.91; 1 trial, 571 women; moderate-certainty evidence).
 - The LNG-IUS and other medical therapies probably give rise to similar numbers of women with serious adverse events (RR 0.91, 95% CI 0.63 to 1.30; 1 study, 571 women; moderate-certainty evidence). Women using other medical therapy are probably more likely to withdraw from treatment for any reason (RR 0.49, 95% CI 0.39 to 0.60; 1 study, 571 women, moderate-certainty evidence) and to experience treatment failure than women with LNG-IUS (RR 0.34, 95% CI 0.26 to 0.44; 6 studies, 535 women; moderate-certainty evidence).
- LNG-IUS versus endometrial resection or ablation (EA)
 - Bleeding outcome results are inconsistent. We are uncertain of the effect of the LNG-IUS compared to EA on rates of amenorrhoea (RR 1.21, 95% CI 0.85 to 1.72; 8 studies, 431 women; I² = 21%; low-certainty evidence) and hypomenorrhoea (RR 0.98, 95% CI 0.73 to 1.33; 4 studies, 200 women; low-certainty evidence) and eumenorrhoea (RR 0.55, 95% CI 0.30 to 1.00; 3 studies, 160 women; very low-certainty evidence). We are uncertain whether both treatments may have similar rates of satisfaction with treatment at 12 months (RR 0.95, 95% CI 0.85 to 1.07; 5 studies, 317 women; low-certainty evidence).

- We are uncertain if the LNG-IUS compared to EA has any effect on quality of life, measured with SF-36 (MD -14.40, 95% CI -22.63 to -6.17; 1 study, 33 women; very low-certainty evidence). Women with the LNG-IUS compared with EA are probably more likely to have any adverse event (RR 2.06, 95% CI 1.44 to 2.94; 3 studies, 201 women; moderate-certainty evidence). Women with the LNG-IUS may experience more treatment failure compared to EA at one year follow up (persistent HMB or requirement of additional treatment) (RR 1.78, 95% CI 1.09 to 2.90; 5 studies, 320 women; low-certainty evidence); or requirement of hysterectomy may be higher at one year follow up (RR 2.56, 95% CI 1.48 to 4.42; 3 studies, 400 women; low-certainty evidence).
- LNG-IUS versus hysterectomy
 - We are uncertain whether the LNG-IUS has any effect on HMB compared with hysterectomy (RR for amenorrhoea 0.52, 95% CI 0.39 to 0.70; 1 study, 75 women; very low-certainty evidence).
 - We are uncertain whether there is difference between LNG-IUS and hysterectomy in satisfaction at five years (RR 1.01, 95% CI 0.94 to 1.08; 1 study, 232 women; low-certainty evidence) and quality of life (SF-36 MD 2.20, 95% CI -2.93 to 7.33; 1 study, 221 women; low-certainty evidence).
 - Women in the LNG-IUS group may be more likely to have treatment failure requiring hysterectomy for HMB at 1-year follow-up compared to the hysterectomy group (RR 48.18, 95% CI 2.96 to 783.22; 1 study, 236 women; low-certainty evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) results in a larger reduction in menstrual blood loss from baseline in women with HMB compared to other medical treatment or placebo, including selected women with fibroids. It appears to be more effective than oral medical therapies and results in better quality of life, higher satisfaction with treatment and lower withdrawal from treatment at two years.

There is very limited and low-quality evidence that the LNG-IUS appeared to have similar effectiveness to endometrial ablation methods; and quality of life outcomes were similar. The LNG-IUS is associated with adverse events such as breast or pelvic pain and bloating when compared with other treatments, which are not directly comparable to the adverse events encountered with surgery. Both the LNG-IUS and hysterectomy improved health related quality of life, which was most apparent within the five years after treatment. Although many women treated with the LNG-IUS eventually had hysterectomy (up to 46% within 10 years), the LNG-IUS remained cost effective.

Lethaby A et al., 2019 [9].

Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding.

Fragestellung

To determine the efficacy of combined hormonal contraceptives (pills, vaginal ring or patch) compared with other medical therapies, placebo, or no therapy in the treatment of HMB. A secondary objective was to compare the COCP with the CVR.

Methodik

Population:

- Women of reproductive years
- Regular heavy periods measured either objectively or subjectively assessed at baseline for at least one-month follow-up
- Type of settings: primary care, family planning, or specialist clinic

Intervention/Komparator:

- Combined hormonal contraceptives (pills, ring, or patch) versus other methods of medical treatment, no treatment or placebo for heavy menstrual bleeding. All types and dosages of combined hormonal contraceptives were considered.

Endpunkte:

- Menstrual blood loss (MBL), QoL, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Gynecology and Fertility Group trials register, MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL and PsycINFO (search dates: Oct 1996, May 2002, June 2004, April 2006, June 2009, July 2017 and September 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

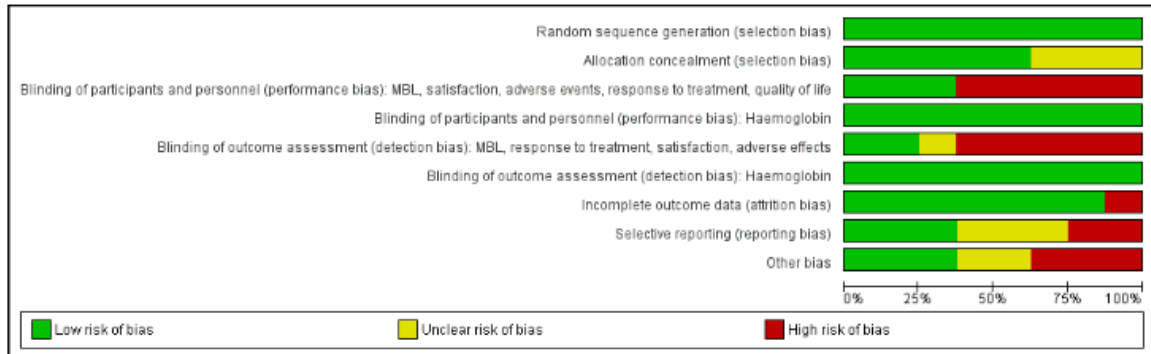
- Eight studies with 805 participants were included in this update of the review.

Charakteristika der Population:

- (...) Three of the eight studies did not exclude participants if they had small fibroids (Agarwal 2016; Dahiya 2016; Endrikat 2009). Two trials (Fraser 2011; Jensen 2011) also included women with prolonged bleeding; however, most of the women had HMB (91% and 93% in Fraser 2011 and 76% and 86% in Jensen 2011). In these two studies, where possible, outcome data were restricted to the subgroup in the trials that had confirmed HMB. (...)

Qualität der Studien:

Figure 2. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- COCP versus placebo
 - COCP, with a step-down oestrogen and step-up progestogen regimen, improved response to treatment (return to menstrual 'normality') (OR 22.12, 95% CI 4.40 to 111.12; 2 trials; 363 participants; I² = 50%; moderate-quality evidence), and lowered MBL (OR 5.15, 95% CI 3.16 to 8.40; 2 trials; 339 participants; I² = 0%; moderate-quality evidence) when compared to placebo. The results suggested that, if the chance of 'successful' treatment was 3% in women taking placebo, then COCP increased this chance from 12% to 77% in women with unacceptable HMB. Minor adverse events, in particular breast pain, were more common with COCP. No study in this comparison reported semi-objectively assessed MBL or participant satisfaction with treatment.
- COCP versus other medical treatments
 - Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): There was insufficient evidence to determine whether the COCP reduced MBL when compared to NSAIDs (mefenamic acid and naproxen). No study in this comparison reported semi-objectively assessed MBL, subjectively assessed MBL, participant satisfaction with treatment or adverse events.
 - Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG IUS): The LNG IUS was more effective than COCP in reducing MBL (OR 0.21, 95% CI 0.09 to 0.48; 2 trials; 151 participants; I² = 0%; low-quality evidence) but it was not clear whether satisfaction with treatment or adverse effects varied according to which treatment was used. No study in this comparison reported semi-objectively assessed MBL or subjectively assessed MBL.
- Contraceptive vaginal ring (CVR) versus other medical treatments
 - COCP: COCP was compared with CVR in two trials. There were discrepancies between some of the findings and there was no evidence of a benefit for one treatment compared to the other for response to treatment, MBL or participant satisfaction with treatment. There was a greater likelihood of nausea with COCP. No study in this comparison reported objectively assessed MBL or subjectively assessed MBL.
 - Progestogens: CVR was compared to long course progestogens in one trial. It is possible that CVR increased the odds of satisfaction; but we are uncertain whether CVR improved MBL. The evidence was based on small numbers of participants and was very low quality, so definitive conclusions could not be reached. No study in this comparison reported objectively assessed MBL, subjectively assessed MBL, or adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Moderate-quality evidence suggests that the combined oral contraceptive pill over six months reduces HMB in women with unacceptable HMB from 12% to 77% (compared to 3% in women taking placebo). When compared with other medical options for HMB, COCP was less effective than the LNG IUS. Limited evidence suggested that COCP and CVR had similar effects. There was insufficient evidence to determine comparative efficacy of combined hormonal contraceptives with NSAIDs, or long course progestogens.

Bryant-Smith AC et al., 2018 [2].

Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding.

Fragestellung

To determine the effectiveness and safety of antifibrinolytic medications as a treatment for heavy menstrual bleeding.

Methodik

Population:

- Women of reproductive age, who are having regular heavy periods (measured either objectively or subjectively), undertake at least two months' follow-up whilst on treatment, and who are recruited from primary care, family planning, or a specialist clinic setting were eligible for inclusion.

Intervention/Komparator:

- We included trials comparing antifibrinolytic agents (e.g. tranexamic acid and its precursors) versus no treatment, placebo, or any other medical (non-surgical) therapy. We excluded studies that used combined treatments (e.g. a LIUS with concurrent oral TXA)

Endpunkte:

- Menstrual blood loss (MBL) (primärer Endpunkt), QoL, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecology and Fertility (CGF) Group trials register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO and 2 trials registers in November 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs (1312 participants analysed)

Charakteristika der Population:

- The studies (1312 participants) included 582 women in the control (non-antifibrinolytic) groups and 778 in the intervention (i.e. tranexamic acid) groups. Their age ranged across studies from 15 to 50 years

- (...) Fathima 2012 included women with leiomyomata. Goshtasebi 2013 and Kriplani 2006 excluded women found to have uterine leiomyomata, whilst Freeman 2011 and Lukes 2010 only excluded women with fibroids thought to warrant surgical management. Goshtasebi 2015 excluded women with fibroids greater than 3 cm in diameter, and Kiseli 2016 excluded women with fibroids that were greater than 2 cm or indented the uterine cavity on ultrasound. (...)

Qualität der Studien:

Figure 2. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Antifibrinolytics (TXA or Kabi) versus no treatment or placebo
 - When compared with a placebo, antifibrinolytics were associated with reduced mean blood loss (MD -53.20 mL per cycle, 95% CI -62.70 to -43.70; I² = 8%; 4 RCTs, participants = 565; moderate-quality evidence) and higher rates of improvement (RR 3.34, 95% CI 1.84 to 6.09; 3 RCTs, participants = 271; moderate-quality evidence). This suggests that if 11% of women improve without treatment, 43% to 63% of TXA was associated with reduced mean blood loss (MD -73.00 mL per cycle, 95% CI -123.35 to -22.65; 1 RCT, participants = 49; low-quality evidence) and higher likelihood of improvement (RR 1.43, 95% CI 1.18 to 1.74; I² = 0%; 2 RCTs, participants = 161; low-quality evidence). This suggests that if 61% of women improve with NSAIDs, 71% to 100% of women will do so with TXA. Adverse events were uncommon and no comparative data were available. No thromboembolic events were reported.
- TXA versus ethamsylate
 - TXA was associated with reduced mean blood loss (MD 100 mL per cycle, 95% CI -141.82 to -58.18; 1 RCT, participants = 53; low-quality evidence), but there was insufficient evidence to determine whether the groups differed in rates of improvement (RR 1.56, 95% CI 0.95 to 2.55; 1 RCT, participants = 53; very low quality evidence) or withdrawal due to adverse events (RR 0.78, 95% CI 0.19 to 3.15; 1 RCT, participants = 53; very low quality evidence).
- TXA versus herbal medicines (Safoof Habis and Punica granatum)

- TXA was associated with a reduced mean PBAC score after three months' treatment (MD -23.90 pts per cycle, 95% CI -31.92 to -15.88; I2 = 0%; 2 RCTs, participants = 121; low-quality evidence). No data were available for rates of improvement. TXA was associated with a reduced mean PBAC score three months after the end of the treatment phase (MD -10.40 points per cycle, 95% CI -19.20 to -1.60; I2 not applicable; 1 RCT, participants = 84; very low quality evidence). There was insufficient evidence to determine whether the groups differed in rates of adverse events (RR 2.25, 95% CI 0.74 to 6.80; 1 RCT, participants = 94; very low quality evidence). No thromboembolic events were reported.
- TXA versus levonorgestrel intrauterine system (LIUS)
 - TXA was associated with a higher median PBAC score than LIUS (median difference 125.5 points; 1 RCT, participants = 42; very low quality evidence) and a lower likelihood of improvement (RR 0.43, 95% CI 0.24 to 0.77; 1 RCT, participants = 42; very low quality evidence). This suggests that if 85% of women improve with LIUS, 20% to 65% of women will do so with TXA. There was insufficient evidence to determine whether the groups differed in rates of adverse events (RR 0.83, 95% CI 0.25 to 2.80; 1 RCT, participants = 42; very low quality evidence). No thromboembolic events were reported.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Antifibrinolytic treatment (such as TXA) appears effective for treating HMB compared to placebo, NSAIDs, oral luteal progestogens, ethamsylate, or herbal remedies, but may be less effective than LIUS. There were too few data for most comparisons to determine whether antifibrinolytics were associated with increased risk of adverse events, and most studies did not specifically include thromboembolism as an outcome.

Murji A et al., 2017 [10].

Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids.

Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of SPRMs for treatment of premenopausal women with uterine fibroids.

Methodik

Population:

- Premenopausal women with uterine fibroids, with or without symptoms. The presence of fibroids was confirmed surgically (laparoscopy, laparotomy or hysteroscopy) or through at least one of the following imaging modalities: ultrasonography, computed tomography or magnetic resonance imaging (MRI).

Intervention/Komparator:

- Treatment with any SPRM for at least three months versus:
 - placebo; no treatment; another medical therapy (another SPRM, a GnRHa or another class of medication); surgery (myomectomy or hysterectomy); or uterine artery embolisation (UAE)

Endpunkte:

- Change in fibroid-related symptoms: QoL, Abnormal uterine bleeding, Pain and pelvic pressure, Change in fibroid or uterine size, SPRM-related effects

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecology and Fertility Group, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PsycINFO, the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and clinical trials registries from database inception to May 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

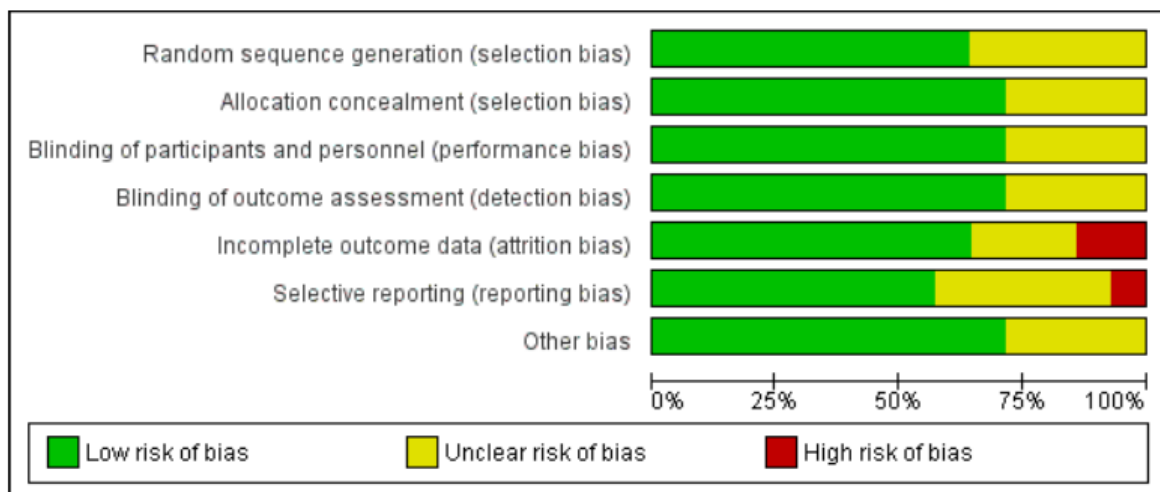
- 14 RCTs with a total of 1215 study participants
- We could not extract complete data from three studies. We included in the meta-analysis 11 studies involving 1021 study participants: 685 received SPRMs and 336 were given a control intervention (placebo or leuprolide).
- Investigators evaluated three SPRMs: mifepristone (five studies), ulipristal acetate (four studies) and asoprisnil (two studies).

Charakteristika der Population:

- (...) All studies, with one exception, included only patients with symptomatic fibroids. In Chwalisz 2007, although participants were not expected to be symptomatic at baseline, most of them experienced symptoms (76% had abnormal uterine bleeding and 94% had bulk symptoms). Three studies scheduled participants for surgery for their symptomatic fibroids (Engman 2009; Esteve 2013; Wilkens 2008). (...)

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- SPRM versus placebo
 - SPRM treatment resulted in improvements in fibroid symptom severity (MD -20.04 points, 95% confidence interval (CI) -26.63 to -13.46; four RCTs, 171 women, I² = 0%; moderate-quality evidence) and health-related quality of life (MD 22.52 points, 95% CI 12.87 to 32.17; four RCTs, 200 women, I² = 63%; moderate-quality evidence) on the Uterine Fibroid Symptom Quality of Life Scale (UFS-QoL, scale 0 to 100). Women treated with an SPRM showed reduced menstrual blood loss on patient-reported bleeding scales, although this effect was small (SMD -1.11, 95% CI -1.38 to -0.83; three RCTs, 310 women, I² = 0%; moderate-quality evidence), along with higher rates of amenorrhoea (29 per 1000 in the placebo group vs 237 to 961 per 1000 in the SPRM group; OR 82.50, 95% CI 37.01 to 183.90; seven RCTs, 590 women, I² = 0%; moderate-quality evidence), compared with those given placebo.
 - We could draw no conclusions regarding changes in pelvic pain owing to variability in the estimates. With respect to adverse effects, SPRM-associated endometrial changes were more common after SPRM therapy than after placebo (OR 15.12, 95% CI 6.45 to 35.47; five RCTs, 405 women, I² = 0%; low-quality evidence).
- SPRM versus leuprolide acetate
 - In comparing SPRM versus other treatments, two RCTs evaluated SPRM versus leuprolide acetate. One RCT reported primary outcomes. No evidence suggested a difference between SPRM and leuprolide groups for improvement in quality of life, as measured by UFS-QoL fibroid symptom severity scores (MD -3.70 points, 95% CI -9.85 to 2.45; one RCT, 281 women; moderate-quality evidence) and health-related quality of life scores (MD 1.06 points, 95% CI -5.73 to 7.85; one RCT, 281 women; moderate-quality evidence). It was unclear whether results showed a difference between SPRM and leuprolide groups for reduction in menstrual blood loss based on the pictorial blood loss assessment chart (PBAC), as confidence intervals were wide (MD 6 points, 95% CI -40.95 to 50.95; one RCT, 281 women; low-quality evidence), or for rates of amenorrhoea (804 per 1000 in the placebo group vs 732 to 933 per 1000 in the SPRM group; OR 1.14, 95% CI 0.60 to 2.16; one RCT, 280 women; moderate-quality evidence). No evidence revealed differences between groups in pelvic pain scores based on the McGill Pain Questionnaire (scale 0 to 45) (MD -0.01 points, 95% CI -2.14 to 2.12; 281 women; moderate-quality evidence). With respect to adverse effects, SPRM-associated endometrial changes were more common after SPRM therapy than after leuprolide treatment (OR 10.45, 95% CI 5.38 to 20.33; 301 women; moderate-quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Short-term use of SPRMs resulted in improved quality of life, reduced menstrual bleeding and higher rates of amenorrhoea than were seen with placebo. Thus, SPRMs may provide effective treatment for women with symptomatic fibroids. Evidence derived from one RCT showed no difference between leuprolide acetate and SPRM with respect to improved quality of life and bleeding symptoms. Evidence was insufficient to show whether effectiveness was different between SPRMs and leuprolide. Investigators more frequently observed SPRM associated endometrial changes in women treated with SPRMs than in those treated with placebo or leuprolide acetate. As noted above, SPRM-associated endometrial changes are benign, are not related to cancer and are not precancerous. Reporting bias may impact the conclusion of this meta-analysis. Well-designed RCTs comparing SPRMs versus other treatments are needed.

Lethaby A et al., 2017 [8].

Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of medical treatments prior to surgery for uterine fibroids.

Methodik

Population:

- Premenopausal women, without any other underlying uterine pathology, intending to undergo any surgery for uterine fibroids: either hysterectomy (abdominal, vaginal or laparoscopic), myomectomy (laparotomy or laparoscopy) or resection for uterine fibroids.

Intervention/Komparator:

- GnRHa versus no pretreatment or placebo;
- GnRHa versus other pretreatment (progestin, SPRM, SERM, dopamine agonist, oestrogen receptor antagonist); and
- SPRMs versus placebo

Endpunkte:

- Preoperative assessment: Reduction in uterine volume or fibroid volume or both (as reported in the primary study); Preoperative haemoglobin, Preoperative bleeding
- Operative difficulties and postoperative assessment: Duration of surgery, Intraoperative blood loss, frequency of blood transfusions
- Postoperative morbidity (complications such as pyrexia, haematoma formation and incidence of postoperative adhesions).
- Adverse events (related to the preoperative treatment), Quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Gynaecology and Fertility Group specialised register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO and CINAHL in June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

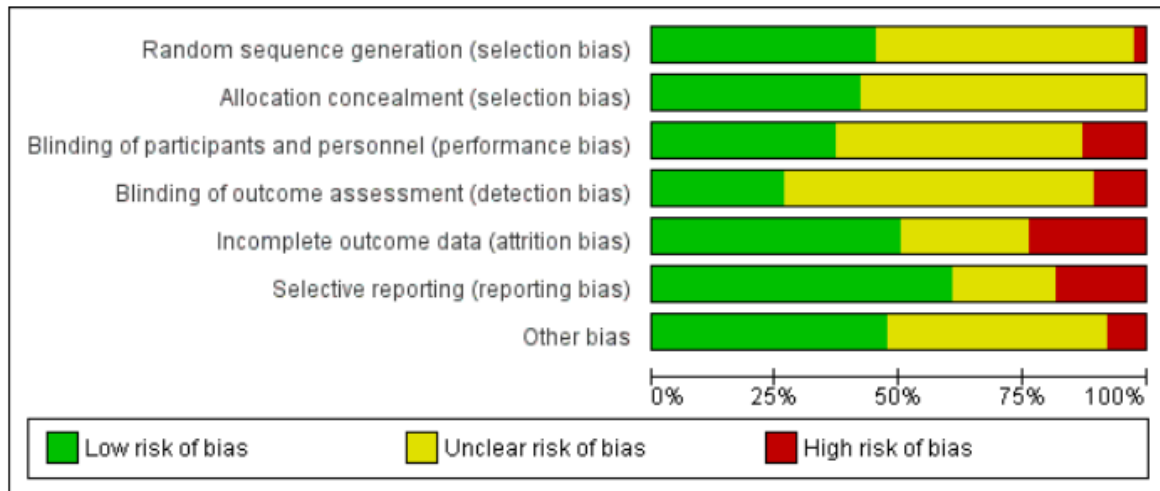
- 38 RCTs, including 3623 women

Charakteristika der Population:

- Participants in all studies had symptomatic fibroids, mostly diagnosed by ultrasound, and were scheduled for surgery

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



Studienergebnisse:

- GnRHa versus no treatment or placebo
 - GnRHa treatments were associated with reductions in both uterine (MD -175 mL, 95% CI -219.0 to -131.7; 13 studies; 858 participants; I² = 67%; low-quality evidence) and fibroid volume (heterogeneous studies, MD 5.7 mL to 155.4 mL), and increased preoperative haemoglobin (MD 0.88 g/dL, 95% CI 0.7 to 1.1; 10 studies; 834 participants; I² = 0%; moderate-quality evidence), at the expense of a greater likelihood of adverse events, particularly hot flushes (OR 7.68, 95% CI 4.6 to 13.0; 6 studies; 877 participants; I² = 46%; moderate-quality evidence).
 - Duration of hysterectomy surgery was reduced among women who received GnRHa treatment (-9.59 minutes, 95% CI 15.9 to -3.28; 6 studies; 617 participants; I² = 57%; low-quality evidence) and there was less blood loss (heterogeneous studies, MD 25 mL to 148 mL), fewer blood transfusions (OR 0.54, 95% CI 0.3 to 1.0; 6 studies; 601 participants; I² = 0%; moderate-quality evidence), and fewer postoperative complications (OR 0.54, 95% CI 0.3 to 0.9; 7 studies; 772 participants; I² = 28%; low-quality evidence).
 - GnRHa appeared to reduce intraoperative blood loss during myomectomy (MD 22 mL to 157 mL). There was no clear evidence of a difference among groups for other primary outcomes after myomectomy: duration of surgery (studies too heterogeneous for pooling), blood transfusions (OR 0.85, 95% CI 0.3 to 2.8; 4 studies; 121 participants; I² = 0%; low-quality evidence) or postoperative complications (OR 1.07, 95% CI 0.43 to 2.64; I² = 0%; 5 studies; 190 participants; low-quality evidence). No suitable data were available for analysis of preoperative bleeding.
- GnRHa versus other medical therapies
 - GnRHa was associated with a greater reduction in uterine volume (-47% with GnRHa compared to -20% and -22% with 5 mg and 10 mg ulipristal acetate) but was more likely to cause hot flushes (OR 12.3, 95% CI 4.04 to 37.48; 5 studies; 183 participants; I² = 61%; low-quality evidence) compared with ulipristal acetate. There was no clear evidence of a difference in bleeding reduction (ulipristal acetate 5 mg: OR 0.71, 95% CI 0.3 to 1.7; 1 study; 199 participants; moderate-quality evidence; ulipristal acetate 10 mg: OR 0.39,

- 95% CI 0.1 to 1.1; 1 study; 203 participants; moderate-quality evidence) or haemoglobin levels (MD -0.2, 95% CI -0.6 to 0.2; 188 participants; moderate-quality evidence).
- There was no clear evidence of a difference in fibroid volume between GnRHa and cabergoline (MD 12.71 mL, 95% CI -5.9 to 31.3; 2 studies; 110 participants; I² = 0%; low-quality evidence).
 - The included studies did not report usable data for any other primary outcomes.
 - **SPRMs versus placebo**
 - SPRMs (mifepristone, CDB-2914, ulipristal acetate and asoprisnil) were associated with greater reductions in uterine or fibroid volume than placebo (studies too heterogeneous to pool) and increased preoperative haemoglobin levels (MD 0.93 g/dL, 0.5 to 1.4; 2 studies; 173 participants; I² = 0%; high-quality evidence). Ulipristal acetate and asoprisnil were also associated with greater reductions in bleeding before surgery (ulipristal acetate 5 mg: OR 41.41, 95% CI 15.3 to 112.4; 1 study; 143 participants; low-quality evidence; ulipristal acetate 10 mg: OR 78.83, 95% CI 24.0 to 258.7; 1 study; 146 participants; low-quality evidence; asoprisnil: MD -166.9 mL; 95% CI -277.6 to -56.2; 1 study; 22 participants; low-quality evidence). There was no evidence of differences in preoperative complications. No other primary outcomes were measured.

Anmerkung/Fazit der Autoren

A rationale for the use of preoperative medical therapy before surgery for fibroids is to make surgery easier. There is clear evidence that preoperative GnRHa reduces uterine and fibroid volume, and increases preoperative haemoglobin levels, although GnRHa increases the incidence of hot flushes. During hysterectomy, blood loss, operation time and complication rates were also reduced. Evidence suggests that ulipristal acetate may offer similar advantages (reduced fibroid volume and fibroid-related bleeding and increased haemoglobin levels) although replication of these studies is advised before firm conclusions can be made. (...)

3.3 Systematische Reviews

Ghonim M et al., 2019 [6].

A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids.

Fragestellung

To assess the effectiveness of UPA in women with symptomatic uterine fibroids.

Methodik

Population:

- women of reproductive age with symptomatic uterine fibroids

Intervention:

- UPA

Komparator:

- placebo/no treatment/any pharmacological intervention

Endpunkte:

- Amenorrhoea, Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFSQOL) assessment: symptom severity, control of heavy menstrual blood loss, and adverse events including endometrial changes

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and CINHALL on December 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six RCTs (1121 participants)

Charakteristika der Population:

- All studies included women of reproductive age (ranging from 18 to 50 years), who had symptomatic fibroids (menorrhagia, pelvic pressure).

Qualität der Studien:

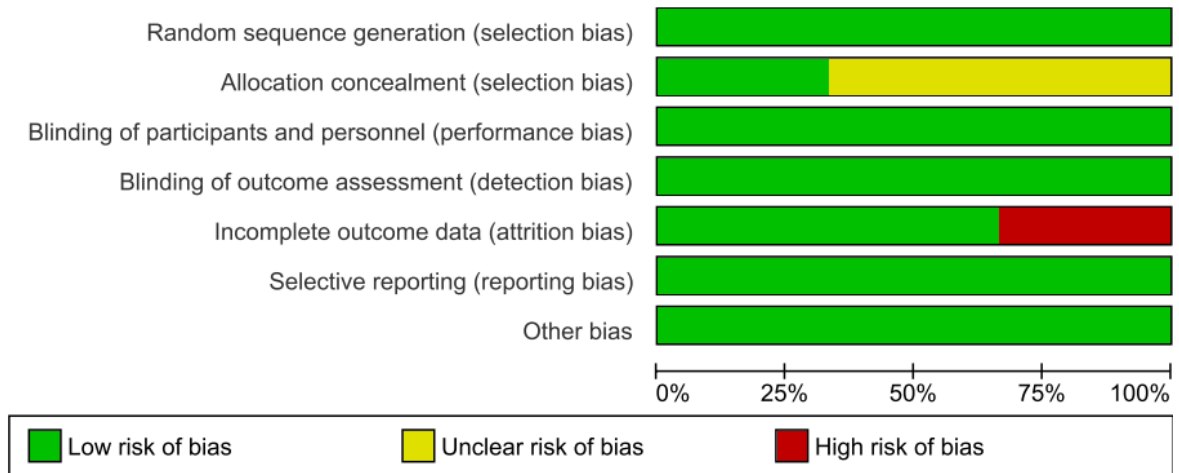


FIGURE 3 Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

Studienergebnisse:

- Five studies (882 participants) compared UPA with placebo. UPA significantly achieved amenorrhea (RR 24.54; 95% CI, 10.82–55.64), reduced blood loss, and improved quality of life with insufficient evidence from RCTs for adverse events.
- There was insufficient evidence for improved outcomes when UPA was compared with leuprolide acetate.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, evidence suggests that a 3- month treatment with oral UPA, compared with placebo, induces amenorrhea, improves fibroid- related symptom severity, and controls heavy menstrual bleeding. There is low- certainty evidence about undesirable effects and there is still insufficient evidence regarding UPA versus leuprolide acetate.

De Milliano I et al., 2017 [3].

Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to study the effectiveness of medical pre-treatment with Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) or ulipristal acetate prior to laparoscopic or laparotomic myomectomy on intra-operative and post-operative outcomes.

Methodik

Population:

- Participants were pre-menopausal women of 18 years and older without no other underlying uterine pathology scheduled for a myomectomy (by laparoscopy or laparotomy).

Intervention/Komparator:

- Admission of pre-treatment using GnRHa or ulipristal acetate versus no pre-treatment, placebo or any other medical therapy prior to surgery. No exclusion criteria for duration of pre-treatment were used.

Endpunkte:

- Duration of surgery (min)
- Intra-operative assessments: Duration of enucleation (min), Blood loss intra-operative (ml), Degree of difficulty of surgery, Identification of cleavage planes, Proportion of vertical incisions (in case of laparotomy), Conversion rate (in case of laparoscopy)
- Post-operative assessments: Frequency of blood transfusions, Post-operative complications (e.g. fever, repeat surgery, pelvic hematomas), Duration of hospital stay (days), Frequency of recurrence of fibroids, Frequency of uterine adhesions (by second look laparoscopy), Recovery time (return to normal activities and return to work), Quality of Life (QoL) including Uterine Fibroid Symptoms and Quality of Life (UFS-QoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase.com, Wiley/Cochrane Library and PubMed were searched from inception (by IM and JK) up to 3 April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's 'Risk of Bias' tool / STROBE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 studies

Qualität der Studien:

- For the included randomized clinical trials, the overall quality of the included studies was considered moderate (Figs 2 and 3). None of the studies reported clearly on allocation concealment which increases risk for selection bias. This was marked as an unclear risk. In only four of 15 included randomized trials, participants and personnel were blinded for allocation of pre-treatment. For this reason, possible performance bias cannot be excluded. None of the included studies published (a link) to their study protocol. Therefore, the risk for reporting bias is unclear. We added the item 'publication bias' to the quality assessment checklist, since we considered that a power analysis and the reporting of in-/exclusion criteria are essential items in a randomized trial. Unfortunately, only two studies reported on both items. Especially power analysis were frequently missed in the included studies. As a consequence, the findings were indicated as high risk of publication bias.
- The overall quality of the included cohort studies was considered moderate to good. Only one study did not score 'low risk of bias' on any of the selected items. The overall quality of this paper was marked as poor. Two items (bias (9) and study size/power analysis (10)) were reported very limited by the included studies. In general, the more recent studies reported a better overall quality.

Studienergebnisse:

- In laparotomic myomectomy, pre-treatment with GnRHa decreases intra-operative blood loss with 97.39ml (95% CI -111.80 to -82.97) compared to no pre-treatment or placebo.
- Pre-treatment with GnRHa before laparoscopic myomectomies also shows a reduction in intra-operative blood loss by 23.03ml (95% CI -40.79 to -5.27) and in the frequency of blood transfusions (OR 0.17, 95% CI 0.05 to 0.55) compared to no pre-treatment.
- Only two retrospective cohort studies reported on pre-treatment with ulipristal acetate compared to no pre-treatment before laparoscopic myomectomy showing a statistically significant reduction in intra-operative blood loss, duration of surgery and frequency of blood transfusions after pre-treatment with ulipristal acetate.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is high evidence from randomized trials and cohort studies that administration of GnRHa prior to laparotomic myomectomy reduces blood loss. It may also decrease uterine adhesion formation, however quality of evidence is considered moderate. Pre-treatment with GnRHa before laparoscopic myomectomy reduces blood loss, the frequency of blood transfusions and might increase recurrence rate of fibroids, however it should be taken into account that some results are mainly based on cohort studies and therefore quality of evidence is considered low. Besides, clinical relevance could be discussed for most significant results on intraoperative outcomes. Other pre-treatment agent ulipristal acetate has not been investigated sufficiently for relevant surgical outcomes and should not be prescribed routinely in order to improve surgical outcomes. Research on pre-treatment before myomectomy should focus on randomized comparisons with relevant outcomes.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Vitale SG et al., 2020 [12]

Fusca L et al., 2019 [4].

The Effectiveness of Tranexamic Acid at Reducing Blood Loss and Transfusion Requirement for Women Undergoing Myomectomy: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to determine the effectiveness of tranexamic acid (TA) in reducing perioperative blood loss in women undergoing myomectomy.

Methodik

Population:

- women of reproductive age with uterine fibroids who were undergoing myomectomy and who received TA or a comparator

Intervention:

- oral TA

Komparator:

- placebo, no treatment, or another active comparator.

Endpunkte:

- perioperative blood loss, the need for red blood cell transfusion

Recherche/Suchzeitraum:

- From inception until June 3, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three studies included

Charakteristika der Population:

| Characteristics | Caglar et al. 2008 ¹⁷ | Mousa et al. 2012 ²⁴ | Ngichabe et al. 2015 ²³ | Shaaban et al. 2016 ¹⁸ |
|----------------------------------|--|---|--|--|
| Country | Turkey | Egypt | Kenya | Egypt |
| Type of myomectomy | Abdominal | Hysteroscopic | Abdominal | Abdominal |
| Treatment | TA 10 mg/kg IV 15 min before incision and 1 mg/kg/h dissolved in 1 L saline for 10 h | TA 15 mg/kg IV 30 min before incision and 10 mg/kg/h in 500 mL Ringer's by infusion pump until end of procedure | TA 1 g/50 mL saline IV at 100 mL/h until end of procedure | TA 10 mg/kg in 20 mL dextrose 5% IV 10 min before incision and 1 mg/kg/h in 500 mL dextrose 5% for 6 h |
| Control | Saline bolus 15 min before incision and 1 L of saline for 10 h | Equal volume of saline IV 30 min before incision and 1 ampoule of oxytocin (10 U/mL/amp) in 500 mL Ringer's solution at 400 mU/min by infusion pump | 50 mL saline IV | N/A |
| Co-intervention | None | N/R | Ompressin 1 vial diluted to 60 mL infiltrated around fibroid | N/R |
| Blinding | Double blind | Double blind | Double blind | Open label |
| Fibroid characteristics | | | | |
| Fibroid type | Intramural | Submucosal | Intramural or subserosal | Intramural |
| Symptomatic | N/R | Yes | Yes | N/R |
| Size of fibroid | <6 or ≥6 cm | N/R | N/R | N/R |
| No. of fibroids | Single or multiple | N/R | N/R | >3 |
| Sample size, n | | | | |
| Treatment | 50 | 23 | 17 | 66 |
| Control | 50 | 24 | 17 | 66 |
| Age, y | | | | |
| Treatment | 34.2 (5.5) | 34.08 (6.43) | 36.0 (4.3) | 35.03 (5.43) |
| Control | 36.5 (4.4) | 35.24 (5.17) | 35.0 (3.9) | 34.60 (5.06) |
| BMI, kg/m² | | | | |
| Treatment | 24.3 (3.5) | 26.27 (3.28) | 29.6 (2.8) | 28.28 (2.06) |
| Control | 26.2 (3.8) | 26.21 (2.99) | 29.2 (3.7) | 28.59 (2.07) |
| Preoperative Hb, g/dL | | | | |
| Treatment | 11.4 (2.0) | 11.95 (0.78) | 12.6 (1.9) | 10.77 (0.75) |
| Control | 12.0 (1.6) | 11.81 (0.74) | 12.8 (1.3) | 10.73 (0.62) |
| Measurement of blood loss | Weight of sponges Suction apparatus | N/A | Weight of sponges | Weight of sponges Suction apparatus |

TA: tranexamic acid; Hb: hemoglobin; IV: intravenously; N/A: not applicable; N/R: not reported.

Data provided in means (standard deviation) unless otherwise indicated.

Qualität der Studien:

- Overall, the quality of individual studies was moderate. In all four studies, allocation concealment was inadequate or not reported.

Studienergebnisse:

- TA significantly reduced intraoperative blood loss by a mean difference of 213.1 ml (95% CI --242.4 to -183.7) and postoperative blood loss by a mean difference of 56.3 ml (95% CI -67.8 to -44.8) compared with control arms.
- However, no significant differences were seen in blood transfusion requirement (relative risk 0.58; 95% CI 0.33-1.00).
- In one study for women undergoing hysteroscopic myomectomy, TA was not associated with improved outcomes in transfusion requirement and resulted in reduced postoperative hemoglobin levels compared with oxytocin.

Table 2. Summary of findings of included studies

| Outcomes | Caglar et al. 2008 ¹⁷ | Mousa et al. 2012 ²⁴ | Ngichabe et al. 2015 ²³ | Shaaban et al. 2016 ¹⁸ |
|--------------------------------------|---|---------------------------------|------------------------------------|--|
| Intraoperative blood loss, mL | | | | |
| Treatment | 654 (460) | N/R | 251 | 346.67 (92.86) ^a |
| Control | 820 (558) | N/R | 398 | 560.76 (80.73) ^a |
| Postoperative blood loss, mL | | | | |
| Treatment | 150 (167) ^a | N/R | N/R | 60.36 (35.87) ^a |
| Control | 213 (113) ^a | N/R | N/R | 116.36 (32.76) ^a |
| Need for transfusion | | | | |
| Treatment | 0.3 (0.8) | 5 (21.7) ^b | 2 (11.8) ^{b,c} | 13 (19.7) ^{b,d} |
| Control | 0.3 (0.7) | 1 (4.1) ^b | 3 (17.6) ^{b,c} | 23 (34.8) ^{b,d} |
| Postoperative Hb, g/dL | | | | |
| Treatment | 9.97 (1.5) | 10.18 (0.62) ^a | 10.3 (1.9) | 9.09 (0.79) ^a |
| Control | 9.76 (1.4) | 11.13 (0.70) ^a | 10.2 (2.1) | 8.23 (0.90) ^a |
| Surgery duration, min | | | | |
| Treatment | 73 (22) ^a | 61.24 (15.97) | 50.1 | 75.9 (14.3) ^a |
| Control | 84 (29) ^a | 61.48(14.47) | 50.1 | 86.7 (13.4) ^a |
| Length of hospital stay, h | | | | |
| Treatment | N/R | N/R | 55.03 (21.22) | N/R |
| Control | N/R | N/R | 67.88 (22.98) | N/R |
| Adverse effects | | | | |
| | Respiratory distress postoperative day 1 (TA: n = 2/control: n = 0) | N/R | TA: n = 0 Control: n = 0 | Nausea (TA: n = 8/ control: n = 1) ^a Vomiting (TA: n = 6/ control: n = 1) ^a |

N/R: not reported; Hb: hemoglobin; TA: tranexamic acid.

Outcomes are given in means (standard deviation) unless otherwise indicated. ^aStatistically significant difference between treatment and control groups ($P < 0.05$); ^bPresented as n (%); ^cNot included in the published article but obtained by contacting study authors; ^d $P = 0.051$ on reanalysis by review team.

Anmerkung/Fazit der Autoren

On the basis of a limited number of studies, among women undergoing abdominal myomectomy, TA was effective at reducing perioperative blood loss compared with no treatment or placebo, and non-significant trends were observed for reduction in need for blood transfusion. For women undergoing hysteroscopic myomectomy, TA was not associated with improved outcomes in transfusion requirement and resulted in reduced postoperative hemoglobin levels compared with oxytocin.

3.4 Leitlinien

NICE, 2018 [11].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Heavy menstrual bleeding: assessment and management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers assessing and managing heavy menstrual bleeding (menorrhagia).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- March 2020: In response to updated MHRA advice on the use of ulipristal acetate (Esmya) to say that healthcare professionals should contact patients currently taking Esmya for uterine fibroids as soon as possible and advise them to stop their treatment, we have amended recommendations 1.5.10, 1.5.13 and 1.5.17 and withdrawn recommendations 1.5.11 and 1.5.12. These recommendations may be reinstated or amended again at a later date depending on the outcome of the safety review now in progress.
- These recommendations are marked as [2007, amended 2020] if the evidence was reviewed in 2007, or [2018, amended 2020] if the evidence was reviewed in 2018.
- March 2018: This guideline is an update of NICE guideline CG44 (published January 2007) and replaces it.

LoE/GoR

- GRADE & Empfehlungen anhand „Formulierungen“

Sonstige methodische Hinweise

- This guideline replaces CG44.
- This guideline is the basis of QS47.

Recommendations

Women with suspected submucosal fibroids, polyps or endometrial pathology

- 1.3.4 Offer outpatient hysteroscopy to women with HMB if their history suggests submucosal fibroids, polyps or endometrial pathology because:
 - they have symptoms such as persistent intermenstrual bleeding or

- they have risk factors for endometrial pathology (see recommendation 1.3.10). [2018]
- 1.3.5 Ensure that outpatient hysteroscopy services are organised and the procedure is performed according to best practice, including:
 - advising women to take oral analgesia before the procedure
 - vaginoscopy as the standard diagnostic technique, using miniature hysteroscopes (3.5 mm or smaller). [2018]
- 1.3.6 Ensure that hysteroscopy services are organised to enable progression to 'see and-treat' hysteroscopy in a single setting if feasible. [2018]
- 1.3.7 Explain to women with HMB who are offered outpatient hysteroscopy what the procedure involves and discuss the possible alternatives. [2018]
- 1.3.8 If a woman declines outpatient hysteroscopy, offer hysteroscopy under general or regional anaesthesia. [2018]
- 1.3.9 For women who decline hysteroscopy, consider pelvic ultrasound, explaining the limitations of this technique for detecting uterine cavity causes of HMB. [2018]
- 1.3.10 Consider endometrial biopsy at the time of hysteroscopy for women who are at high risk of endometrial pathology, such as:
 - women with persistent intermenstrual or persistent irregular bleeding, and women with infrequent heavy bleeding who are obese or have polycystic ovary syndrome
 - women taking tamoxifen
 - women for whom treatment for HMB has been unsuccessful. [2007, amended 2018]
- 1.3.11 Obtain an endometrial sample only in the context of diagnostic hysteroscopy. Do not offer 'blind' endometrial biopsy to women with HMB. [2018]

Women with possible larger fibroids

- 1.3.12 Offer pelvic ultrasound to women with HMB if any of the following apply:
 - their uterus is palpable abdominally
 - history or examination suggests a pelvic mass
 - examination is inconclusive or difficult, for example in women who are obese. [2018]

(...)

1.4 Information for women about HMB and treatments

- 1.4.1 Provide women with information about HMB and its management. Follow the principles in the NICE guideline on patient experience in adult NHS services in relation to communication, information and shared decision-making. [2018]
- 1.4.2 Provide information about all possible treatment options for HMB and discuss these with the woman (see section 1.5). Discussions should cover:
 - the benefits and risks of the various options
 - suitable treatments if she is trying to conceive
 - whether she wants to retain her fertility and/or her uterus. [2018]

Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)

- 1.4.3 Explain to women who are offered an LNG-IUS:

- about anticipated changes in bleeding pattern, particularly in the first few cycles and maybe lasting longer than 6 months
- that it is advisable to wait for at least 6 cycles to see the benefits of the treatment. [2007]

Note that this is an off-label use for some LNG-IUSs.

Impact of treatments on fertility

- 1.4.4 Explain to women about the impact on fertility that any planned surgery or uterine artery embolisation may have, and if a potential treatment (hysterectomy or ablation) involves loss of fertility then opportunities for discussion should be made available. [2007]
- 1.4.5 Explain to women that uterine artery embolisation or myomectomy may potentially allow them to retain their fertility. [2007]

Endometrial ablation

- 1.4.6 Advise women to avoid subsequent pregnancy and use effective contraception, if needed, after endometrial ablation. [2007]

Hysterectomy

- 1.4.7 Have a full discussion with all women who are considering hysterectomy about the implications of surgery before a decision is made. The discussion should include:
 - sexual feelings
 - impact on fertility
 - bladder function
 - need for further treatment
 - treatment complications
 - her expectations
 - alternative surgery
 - psychological impact. [2007]
- 1.4.8 Inform women about the increased risk of serious complications (such as intraoperative haemorrhage or damage to other abdominal organs) associated with hysterectomy when uterine fibroids are present. [2007]
- 1.4.9 Inform women about the risk of possible loss of ovarian function and its consequences, even if their ovaries are retained during hysterectomy. [2007]

1.5 Management of HMB

- 1.5.1 When agreeing treatment options for HMB with women, take into account:
 - the woman's preferences
 - any comorbidities
 - the presence or absence of fibroids (including size, number and location), polyps, endometrial pathology or adenomyosis
 - other symptoms such as pressure and pain. [2018]

Treatments for women with no identified pathology, fibroids less than 3 cm in diameter, or suspected or diagnosed adenomyosis

- 1.5.2 Consider an LNG-IUS as the first treatment for HMB in women with:

- no identified pathology or
- fibroids less than 3 cm in diameter, which are not causing distortion of the uterine cavity or
- suspected or diagnosed adenomyosis. [2018]

Note that this is an off-label use for some LNG-IUSs.

- 1.5.3 If a woman with HMB declines an LNG-IUS or it is not suitable, consider the following pharmacological treatments:
 - non-hormonal:
 - tranexamic acid
 - NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)
 - hormonal:
 - combined hormonal contraception
 - cyclical oral progestogens. [2018]

Note that this is an off-label use for NSAIDs and some combined hormonal contraceptives.

- 1.5.4 Be aware that progestogen-only contraception may suppress menstruation, which could be beneficial to women with HMB. [2018]
- 1.5.5 If treatment is unsuccessful, the woman declines pharmacological treatment, or symptoms are severe, consider referral to specialist care for:
 - investigations to diagnose the cause of HMB, if needed (see section 1.3) taking into account any investigations the woman has already had and
 - alternative treatment choices, including:
 - pharmacological options not already tried (see recommendations 1.5.2 and 1.5.3)
 - surgical options:
 - second-generation endometrial ablation
 - hysterectomy. [2018]
- 1.5.6 For women with submucosal fibroids, consider hysteroscopic removal. [2018]

Treatments for women with fibroids of 3 cm or more in diameter

- 1.5.7 Consider referring women to specialist care to undertake additional investigations and discuss treatment options for fibroids of 3 cm or more in diameter. [2018]
- 1.5.8 If pharmacological treatment is needed while investigations and definitive treatment are being organised, offer tranexamic acid and/or NSAIDs. [2007]

Note that this is an off-label use for NSAIDs.

- 1.5.9 Advise women to continue using NSAIDs and/or tranexamic acid for as long as they are found to be beneficial. [2007]

Note that this is an off-label use for NSAIDs.

- 1.5.10 For women with fibroids of 3 cm or more in diameter, take into account the size, location and number of fibroids, and the severity of the symptoms and consider the following treatments:

- pharmacological:
 - non-hormonal:
 - tranexamic acid
 - NSAIDs
 - hormonal:
 - LNG-IUS
 - combined hormonal contraception
 - cyclical oral progestogens
- uterine artery embolisation
- surgical:
 - myomectomy
 - hysterectomy. [2018, amended 2020]

Note that this is an off-label use for NSAIDs and some LNG-IUSs.

(...)

- 1.5.13 Be aware that the effectiveness of pharmacological treatments for HMB may be limited in women with fibroids that are substantially greater than 3 cm in diameter. [2018, amended 2020]
- 1.5.15 Consider second-generation endometrial ablation as a treatment option for women with HMB and fibroids of 3 cm or more in diameter who meet the criteria specified in the manufacturers' instructions. [2018]
- 1.5.16 If treatment is unsuccessful:
 - consider further investigations to reassess the cause of HMB (see section 1.3), taking into account the results of previous investigations and
 - offer alternative treatment with a choice of the options described in recommendation 1.5.10. [2018]
- 1.5.17 Pretreatment with a gonadotrophin-releasing hormone analogue before hysterectomy and myomectomy should be considered if uterine fibroids are causing an enlarged or distorted uterus. [2007, amended 2020]

Note that this is an off-label use for some gonadotrophin-releasing hormone analogues.

Laberge PY et al., 2019 [7].

Guideline No. 389-Medical Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas - An Addendum.

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this guideline is to provide clinicians with an update to the 2015 Clinical Practice Guideline on the Management of Uterine Fibroids.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht vollständig die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, zur Fragestellung von jeglichen Symptomen aufgrund von Gebärmuttermyomen, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: unklar
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Published literature was retrieved through searches of PubMed, CINAHL, and Cochrane Systematic Reviews in February 2015 to April 2018

LoE/GoR

Table 1. Key to evidence statements and grading of recommendations, using the ranking of the Canadian Task Force on Preventive Health Care

| Quality of Evidence Assessment ^a | Classification of Recommendations ^b |
|---|---|
| I: Evidence obtained from at least 1 properly randomized controlled trial | A. There is good evidence to recommend the clinical preventive action. |
| II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization | B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action. |
| II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than 1 centre or research group | C. The existing evidence is conflicting and does not allow to make a recommendation for or against use of the clinical preventive action; however, other factors may influence decision making. |
| II-3: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in the category. | D. There is fair evidence to recommend against the clinical preventive action. |
| III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees | E. There is good evidence to recommend against the clinical preventive action. |
| | I. There is insufficient evidence (in quantity or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision making. |

^a The quality of evidence reported in these guidelines has been adapted from The Evaluation of Evidence criteria described in the Canadian Task Force on Preventive Health Care.

^b Recommendations included in these guidelines have been adapted from the Classification of Recommendations criteria described in The Canadian Task Force on Preventive Health Care.



Recommendations

CHANGE IN PRACTICE

1. Prolonged medical management of fibroid symptoms is safe and effective.
2. Women treated with ulipristal acetate should undergo liver monitoring.
3. Attempts should be made to correct anemia (hemoglobin <120) prior to elective gynaecologic surgery.

KEY MESSAGES

1. Prolonged treatment with ulipristal acetate is efficacious and safe.
2. Women treated with ulipristal acetate should undergo liver enzyme monitoring.
3. Gonadotropin-releasing hormone agonists decrease fibroid size, improve anemia, and reduce blood transfusions.

Recommendations :

1. Prolonged intermittent administration of selective progesterone receptor modulators can be used to treat fibroid-related symptoms and is generally safe, well tolerated, and efficacious (I-B).
2. Women treated with ulipristal acetate should be screened for risk of liver impairment prior to commencing therapy and undergo liver enzyme monitoring monthly during treatment courses and 2 to 4 weeks following completion of the course of therapy. Physicians should be aware of the signs and symptoms of liver failure, and patients should be apprised of the symptoms of liver failure (III-C).
3. Gonadotropin-releasing hormone agonists have been shown to decrease fibroid size, improve anemia, and reduce the probability of perioperative blood transfusions (I-A).
4. Preoperative anemia (hemoglobin <120 g/dL) prior to elective gynaecologic surgery has been associated with adverse outcomes. Attempts should be made to correct anemia with menstrual suppression and/or iron therapy (II-A).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2020) am 22.09.2020

| # | Suchfrage |
|----|--|
| 1 | MeSH descriptor: [Leiomyoma] explode all trees |
| 2 | (leiomyoma* OR fibroid* OR fibromyoma* OR fibroleiomyoma*):ti,ab,kw |
| 3 | MeSH descriptor: [Myoma] explode all trees |
| 4 | (myom* OR adenomyom* OR fibroma*):ti,ab,kw |
| 5 | MeSH descriptor: [Uterus] explode all trees |
| 6 | (uterus OR uteri* OR cervic* OR cervix* OR intramural* OR subserosa* OR submucosa*):ti,ab,kw |
| 7 | (#3 OR #4) AND (#5 OR #6) |
| 8 | MeSH descriptor: [Menorrhagia] explode all trees |
| 9 | MeSH descriptor: [Dysmenorrhoea] explode all trees |
| 10 | #1 OR #2 OR #7 OR #8 OR #9 |
| 11 | #10 with Cochrane Library publication date from Sep 2015 to present |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.09.2020

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | leiomyoma[MeSH Terms] |
| 2 | leiomyoma*[Title/Abstract] OR fibroid*[Title/Abstract] OR fibromyoma*[Title/Abstract] OR fibroleiomyoma*[Title/Abstract] |
| 3 | myoma[MeSH Terms] |
| 4 | myom*[Title/Abstract] OR adenomyom*[Title/Abstract] OR fibroma*[Title/Abstract] |
| 5 | uterus[MeSH Terms] |
| 6 | uterus[Title/Abstract] OR uteri*[Title/Abstract] OR cervic*[Title/Abstract] OR cervix*[Title/Abstract] OR intramural*[Title/Abstract] OR subserosa*[Title/Abstract] OR submucosa*[Title/Abstract] |
| 7 | (#3 OR #4) AND (#5 OR #6) |
| 8 | #1 OR #2 OR #7 |
| 9 | (#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR |

| | |
|----|---|
| | surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))))))))) |
| 10 | (#9) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 11 | (#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] |
| 12 | (#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.09.2020

| # | Suchfrage |
|----|---|
| 1 | leiomyoma[MeSH Terms] |
| 2 | leiomyoma*[Title/Abstract] OR fibroid*[Title/Abstract] OR fibromyoma*[Title/Abstract] OR fibroleiomyoma*[Title/Abstract] |
| 3 | myoma[MeSH Terms] |
| 4 | myom*[Title/Abstract] OR adenomyom*[Title/Abstract] OR fibroma*[Title/Abstract] |
| 5 | uterus[MeSH Terms] |
| 6 | uterus[Title/Abstract] OR uteri*[Title/Abstract] OR cervic*[Title/Abstract] OR cervix*[Title/Abstract] OR intramural*[Title/Abstract] OR subserosa*[Title/Abstract] OR submucosa*[Title/Abstract] |
| 7 | (#3 OR #4) AND (#5 OR #6) |
| 8 | (menorrhagia[MeSH Terms]) OR (dysmenorrhoea[MeSH Terms]) |
| 9 | menorrhagia*[Title/Abstract] OR hypermenorrhoea*[Title/Abstract] OR "heavy menstrual bleeding"[Title/Abstract] OR dysmenorrhoea*[Title/Abstract] OR (menstrua*[Title/Abstract] AND pain*[Title/Abstract]) |
| 10 | #1 OR #2 OR #7 OR #8 OR #9 |
| 11 | (#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |
| 12 | (#11) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 13 | (#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Referenzen

1. **Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V.** Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(6):Cd002126. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002126.pub4>.
2. **Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M.** Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(4):Cd000249. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000249.pub2>.
3. **De Milliano I, Twisk M, Ket JC, Huirne JA, Hehenkamp WJ.** Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12(10):e0186158.
4. **Fusca L, Perelman I, Fergusson D, Boutet M, Chen I.** The effectiveness of tranexamic acid at reducing blood loss and transfusion requirement for women undergoing myomectomy: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2019;41(8):1185-1192.e1181.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V: Uterus-Ballon-Therapie [online]. Berlin (GER): G-BA; 2001. [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-243/HTA-Uterus-Ballon-Therapie.pdf>.
6. **Ghonim M, Magdy R, Sabbour M, Ghonim M, Nabhan A.** A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet 2019;146(2):141-148.
7. **Laberge PY, Murji A, Vilos GA, Allaire C, Leyland N, Singh SS.** Guideline No. 389: Medical management of symptomatic uterine leiomyomas; an addendum. J Obstet Gynaecol Can 2019;41(10):1521-1524.
8. **Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B.** Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(11):Cd000547. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000547.pub2>.
9. **Lethaby A, Wise MR, Weterings MAJ, Bofill Rodriguez M, Brown J.** Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(2):Cd000154. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000154.pub3>.
10. **Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML.** Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(4):Cd010770. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010770.pub2>.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Heavy menstrual bleeding: assessment and management [online]. Last updated: 2020. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 17.09.2020]. (NICE Guideline; Band 88). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
12. **Vitale SG, Ferrero S, Caruso S, Barra F, Marín-Buck A, Vilos GA, et al.** Ulipristal acetate before hysteroscopic myomectomy: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2020;75(2):127-135.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-330**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Zur Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter“

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der symptomatische Uterus myomatosus ist eine mögliche Indikation für eine Hysterektomie. Im Einzelfall sollte abgewogen werden, ob ein uteruserhaltendes Verfahren möglich ist. 72% der symptomatischen Frauen, welche sich nach abgeschlossenem Kinderwunsch und frustrierten konservativen Therapieversuchen einer Hysterektomie unterzogen, fühlten sich danach besser (1). Frauen mit großen Myomen haben ein erhöhtes Risiko für eine intraoperative hämodynamisch signifikante Blutung sowie für eine bereits bestehende Anämie. Vor einer geplanten Hysterektomie aufgrund eines Uterus myomatosus kann eine präoperative Vorbereitung mit GNRH-Analoga die Myome und den Uterus verkleinern, so dass die vaginale Hysterektomie größenbedingt einfacher wird und präoperativer Eisenmangel und Anämie günstig beeinflusst werden. Hierbei ist eine Dauer von 3 Monaten zu empfehlen. Die Therapie mit dem selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristal-Acetat (Esmya®) wird aufgrund der berichteten Todesfälle bei akutem Leberversagen nicht mehr empfohlen (2).

Myome können je nach Lage, Größe und Zahl hysteroskopisch, laparoskopisch, laparoskopisch-assistiert oder per (Mini-)Laparotomie entfernt werden. Eine operative Myomentfernung stellt derzeit die einzige evidenzbasierte Option für Frauen dar, die aktuell oder perspektivisch Kinderwunsch haben. Der therapeutische Goldstandard für submuköse Myome ist die hysteroskopische Abtragung. Einige Autoren empfehlen bereits für Myome > 3 cm, andere ab 4 cm Größe eine ein- bis dreimonatige GnRH-Analoga-Vorbehandlung zur Verkleinerung und damit Optimierung der Operationsbedingungen (3). Eine weitere

| |
|---|
| Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</i> |
| Indikation gemäß Beratungsantrag „Zur Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter“ |
| <p>Therapiemethode ist die transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung zur Behandlung von submukösen und intramuralen Myomen (4).</p> <p>Der hochenergetische fokussierte Ultraschall unter NMR-Kontrolle zur Myomdestruktion ist eine neue Methodik, die einem raschen Innovationsprozess unterliegt und daher einer kontinuierlichen Reevaluierung bedarf. Aufgrund ihrer Lage können nicht alle Myome mit fokussiertem Ultraschall behandelt werden. Die Methodik sollte derzeit eher ausgewählten Fällen vorbehalten werden, zudem variiert die Dauer der einzelnen Therapiesitzung je nach Myomgröße (5).</p> <p>Die UAE (uterine artery embolization) ist eine Alternative zu chirurgischen Optionen bei entsprechend aufgeklärten Frauen mit dem Wunsch nach Uteruserhalt und abgeschlossenem Kinderwunsch. Im Vergleich zur vaginalen Hysterektomie zeigt die Literatur, dass die Komplikationsraten zwar nicht unterschiedlich sind, allerdings bei der UAE eine höhere Rezidivrate besteht (6) (7).</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen.</p> <p>Ein Grenzwert bzgl der Anzahl oder Größe der Myome als Hilfestellung für die Entscheidung des Verfahrens existiert nicht (8).</p> <p>Weniger als 5% der „rasch wachsenden“ Leiomyome sind tatsächlich Sarkome. Wir verweisen hierzu auch auf die DGGG Stellungnahme von 2015 (9), welche eine individuelle Bewertung der Indikation zum Morcellement empfiehlt und insbesondere darauf hinweist, dass eine genaue Aufklärung der Patientin über</p> |

| |
|---|
| Kontakt Daten <i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</i> |
| Indikation gemäß Beratungsantrag „Zur Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter“ |
| mögliche Auswirkung auf die Prognose im Falle eines Uterussarkoms erfolgen und dokumentiert werden muss. Bei der Entscheidung bezüglich des Morcelllements ist insbesondere das Alter der Patientin sowie die Größenprogredienz zu berücksichtigen. Ein sehr großer Uterus myomatosus mit zahlreichen Myomen und/ oder sehr große, tief intra- oder transmural gelegene Myome erfordern auch heute zumeist einen offenen Zugang. Der mehrschichtige Verschluss der Uterotomie kann über eine Minilaparotomie von 4 bis 5 cm oder die laparoskopisch assistierte Myomektomie (Myompräparation per laparoscopiam, Myomentfernung und Naht per Minilaparotomieinzision) erfolgen. Die Lokalisation und die Größe der vorhandenen Myome sind die Hauptdeterminanten für die Entscheidung für oder gegen ein laparoskopisches Vorgehen. Die Vorteile der Laparoskopie gegenüber der Laparotomie sollten, wann immer möglich, genutzt werden: geringerer Blutverlust, weniger postoperative Schmerzen, kürzere Hospitalisation, schnellere Rekonvaleszenz, weniger Adhäsionen (5). |
| |

1. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ, Jr. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol.* 1994;83(4):566-72.
2. Rote-Hand-Brief Esmya® 5 mg Tabletten: Indikationseinschränkung, neue Kontraindikation sowie die Notwendigkeit zur Überwachung der Leberfunktion. 2018.
3. Mukhopadhaya N, De Silva C, Manyonda IT. Conventional myomectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):677-705.
4. 245. Stellungnahme der DGGG. "Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen". 2017.
5. S3 Leitlinie Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen. AWMF Nummer 015/070. 2015.

6. Jun F, Yamin L, Xinli X, et al. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(5):1407-13.
7. van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):105 e1-13.
8. Yoo EH, Lee PI, Huh CY, et al. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(6):690-7.
9. Beckmann MW, Juhasz-Boss I, Denschlag D, et al. Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(2):148-64.