

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (D-997)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. April 2024

von 13:30 Uhr bis 14:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gedeon Richter Plc. (Gedeon):**

Frau Dr. Mäßen

Frau Dr. Stengel

Frau Brozek

Herr Dr. Hartmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Organon Healthcare GmbH (Organon):**

Herr Kruse

Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Theramex Germany GmbH (Theramex):**

Frau Langscheidt

Frau von Wulffen

Angemeldeter Teilnehmender für das **Klinikum Kempten & Immenstadt (Klinikverbund Allgäu):**

Herr Prof. Dr. Felberbaum

Angemeldete Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Charité (Charité):**

Frau Prof. Dr. Mechsner

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität (DGGEF):**

Herr Prof. Dr. Kiesel

Herr Prof. Dr. Renner

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Herr Dr. Ahrens

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

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur nächsten mündlichen Anhörung am heutigen Tag; Montag ist wieder Anhörungstag. Wir haben es mit der Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes von Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der wir eine ganze Reihe von schriftlichen Stellungnahmen bekommen haben, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Gedeon Richter, zum anderen von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich von Organon Healthcare GmbH und von Theramex Ireland Ltd., außerdem eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, eine Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für Endometriose in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und eine Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilität .

Zudem haben wir von klinischen Expertinnen und Experten Stellungnahmen bekommen, so von Frau Professor Dr. Sylvia Mechsner vom Endometriosezentrum hier an der Charité sowie von Herrn Professor Dr. Ricardo Felberbaum, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum Kempten und Klinik Immenstadt. Seitens der Verbände haben wir vom vfa und vom BPI Stellungnahmen bekommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, damit sie im auch heute wieder geführten Wortprotokoll dokumentiert werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Mäßen, Frau Dr. Stengel, Herr Dr. Hartmann und Frau Brozek zugeschaltet. Außerdem sind Frau Professor Mechsner, Herr Professor Kiesel und Herr Professor Renner zugeschaltet. Herr Professor Felberbaum ist angemeldet scheint aber zu fehlen.

Von Organon sind Herr Kruse und Herr Weißflog zugeschaltet, für Theramex sind es Frau Landscheidt und Frau von Wulffen. Vom vfa ist Herr Dr. Rasch zugeschaltet, und für den BPI sind Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Ahrens zugeschaltet.

Jetzt gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und anschließend steigen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. – Bitte schön, Frau Dr. Mäßen, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Mäßen (Gedeon): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank auch für die Möglichkeit, unsere Sicht der Dinge heute darzustellen.

Eingangs möchte ich unser Team vorstellen: Frau Brozek und Frau Stengel sind für das Dossier und Fragen dazu verantwortlich, Herr Hartmann ist für die medizinischen Inhalte zuständig. Mein Name ist Jutta Mäßen; ich vertrete den Bereich Marktzugang.

Heute geht es um Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat in der Indikation Endometriose. Der Einfachheit halber spreche ich im Folgenden von der Relugolix-Kombinationstherapie. Die EMA hat am 30. Oktober 2023 die Zulassung der Relugolix-Kombinationstherapie für die Indikation „Symptomatische Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung der Endometriose“ erweitert. Damit gibt es seit vielen Jahren erstmals wieder eine neue Therapieoption zur symptomatischen Behandlung der Endometriose. Die Relugolix-Kombinationstherapie ist bereits zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zugelassen. Der G-BA hat 2022 in dieser Indikation einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Zuerst möchte ich nun das Krankheitsbild der Endometriose kurz beschreiben: Die Endometriose ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung, die durch das Vorkommen von endo-

metriumartigen Zellen außerhalb der Gebärmutter Schleimhaut charakterisiert wird. Leitsymptome der Endometriose sind krampfartige, sehr starke und lang andauernde Regelschmerzen sowie chronische zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen. Abhängig von der Lage der Läsionen kann es auch zu Blutungsstörungen und Fertilitätsbeeinträchtigungen kommen.

Die durch die Endometriose verursachten Symptome, insbesondere die starken und immer wiederkehrenden Schmerzen, belasten die betroffenen Frauen natürlich sehr. Der Arbeitsalltag, das soziale Leben und die Lebensqualität der Patientinnen sind dadurch deutlich eingeschränkt. Zudem begleitet diese chronisch inflammatorische Erkrankung die betroffenen Frauen meist über die gesamte reproduktive Lebensphase.

Als medikamentöse für die Behandlung der Endometriose in Deutschland zugelassene Therapien standen bisher nur das Gestagen Dienogest und GnRH-Rezeptor-Agonisten zur Verfügung. Auch Analgetika werden häufig eingesetzt, insbesondere zur Behandlung der Schmerzen bei Endometriose. Die operative Entfernung der Endometrioseherde stellt ebenfalls eine wichtige Therapieoption dar. Eine relevante Zahl von Patientinnen erreicht mit den bisherigen Optionen leider keine ausreichende Schmerzfreiheit bzw. bricht die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen frühzeitig ab. Es besteht daher ein hoher Bedarf an einer wirksamen Behandlungsoption, die die Frauen langfristig von endometriosebedingten Schmerzen befreit.

Gemäß den relevanten Leitlinien sollte die Therapieentscheidung immer individuell auf jede Patientin abgestimmt sein und an ihre Bedürfnisse und Lebensumstände angepasst werden. Aus Sicht von Gedeon Richter ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie daher eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes, der Lokalisation und Ausdehnung der Endometrioseherde, der Vortherapien und der Präferenzen der Patientin. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie können endometriosebedingte Symptome durch eine medikamentöse Therapie mit Analgetika oder Hormonen oder auch durch operative Eingriffe behandelt werden. Dabei stellen die operativen Eingriffe einen entscheidenden Baustein in der Behandlung der Endometriose dar, und im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung werden auch immer wieder operative Behandlungsoptionen genannt.

Im Modul 4 des Dossiers haben wir die Ergebnisse der beiden randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien „Spirit 1“ und „Spirit 2“ und deren metaanalytische Zusammenfassung ausführlich dargestellt. So erreichen die Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie eine deutliche Reduktion der blutungsbedingten Beschwerden, der nichtmenstruellen Beckenschmerzen und der Gesamtbeckenschmerzen. Die funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen durch endometriosebedingte Schmerzen wird signifikant reduziert, und der Analgetikabedarf geht deutlich zurück. Es wird zudem eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität erzielt, gemessen mittels des krankheitsspezifischen Endometriosis-Health-Profile-Fragebogens.

Zusammenfassend stellt die Relugolix-Kombinationstherapie für diese Patientinnen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung eine wirksame Behandlungsoption dar, die die Frauen langfristig von endometriosebedingten Schmerzen befreit. – Gerne beantworten wir Ihre Fragen hierzu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Dr. Mäßen. – Erste ganz banale Frage an die Klinikerinnen und Kliniker: Wie wird die Endometriose insbesondere nach vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Therapie im Allgemeinen behandelt?

Frau Mechsner hatte mich ja vor einiger Zeit schon mal darüber aufgeklärt, dass auch nach vorangegangener chirurgischer Therapie dann irgendwann wieder Endometriose auftreten kann. Das war damals eine Neuigkeit für mich; ich hatte mich aber auch nicht so intensiv damit beschäftigt. Vielleicht können Sie uns da mal eine Einordnung geben. – Ich würde dann auch mit Ihnen anfangen, Frau Mechsner, wenn Sie vielleicht beginnen würden.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité): Ja, sehr gern, vielen Dank. – Man muss einfach sagen: Früher ist man das immer sehr intensiv operativ angegangen. Aber wir haben eine extrem hohe Rezidivrate von zehn Prozent pro Jahr, wenn nicht nachfolgend eine adjuvante hormonelle Therapie erfolgt, und dies ist leider auch in den letzten Jahren und Jahrzehnten sehr inkonsequent durchgeführt worden. Da gibt es eben wenig Alternativen – auch das Dienogest ist noch nicht so sehr lange zugelassen –, keine richtig guten Therapieoptionen, um wirklich eine Langzeittherapie daraus zu machen, auch, um die chronische Schmerzsensitivierung zu vermeiden.

Nicht nur deshalb, weil es zu Rezidiven kommt, also zum Wiederauftreten von Endometrioseläsionen, sondern auch, weil die Frauen zudem oft eine ganz chronifizierte Schmerzsituation haben, die zum einen die zyklischen Schmerzen, aber zum anderen on top auch noch azyklische Schmerzen, chronische Schmerzen umfasst, nimmt die Besonderheit, dass wir wirklich eine effiziente Langzeittherapie brauchen, einen immer größeren Stellenwert ein. Tatsächlich sind unter dem Dienogest – das ist auch eine sehr gute Option, um eine therapeutische Amenorrhoe zu erreichen; das ist nämlich das A und O – nicht alle Patientinnen schmerzfrei, sodass sie quasi eine Eskalation brauchen.

Da hatten wir dann die GnRH-Analoga. Dort gibt es die Option, in diesem Sinne künstliche Wechseljahre einzuleiten. Dazu brauchte man aber a) immer eine histologische Sicherung, und b) ist es aufgrund der Hypo-Östrogen-Situation keine Langzeitoption, weil es dann eben die Knochendichte vermindert. Deswegen sind die GnRH-Analoga nicht länger als sechs Monate zugelassen bzw. brauchen eine Add-back-Therapie, die dann in Off-Label-Use angewandt wird.

Von daher ist es tatsächlich eine weitere Therapieoption, hier mit einem Antagonisten in Kombination mit einer Add-back-Therapie, die bereits integriert ist, ein weiteres Medikament zur Verfügung zu stellen, das sicher ist und für die Langzeitanwendung etabliert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mechsner. – Vielleicht Herr Professor Kiesel, Herr Professor Renner ergänzend oder weiterführend?

Herr Prof. Dr. Kiesel (DGGEF): Ja, ich kann vielleicht ergänzen. Diese Therapie ist ebenfalls eine orale Therapie; das ist ja auch für die Compliance ein ganz wesentlicher Aspekt. Man muss bedenken, dass Patienten eine Vielzahl von Problemen haben und jede weitere Einschränkung auch die Langfristigkeit der Compliance einschränkt. Hier haben wir es häufig mit jungen Patientinnen zu tun, die auch späteren Kinderwunsch haben, und wenn wir riskieren, dass Organe eben durch diese chronische Entzündung beschädigt sind, dann lässt sich das nicht wieder rückgängig machen.

Insofern glaube ich, dass diese GnRH-Antagonisten mit der festen Add-back-Therapie dazu führen, dass die Compliance viel besser ist. Bei Patientinnen mit diesen Hitzewallungsproblemen und menopausalen Beschwerden unter alleinigen GnRH-Agonisten kommt es dazu, dass die Patientinnen häufig die Therapie absetzen.

Man muss vielleicht auch sagen, dass die Dienogest-Therapie, die sehr effizient ist, häufig mit Nebenwirkungen einhergeht, ähnlich wie bei Pillen, also oralen Kontrazeptiva. So haben Patienten unter Dienogest häufig psychische Veränderungen, sodass immer wieder eine Zweitlinientherapie erforderlich ist, um da langfristig gute Therapieerfolge zu erzielen und auch Operationen zu vermeiden. Das ist ja ganz wesentlich, weil es bei jungen Patienten manchmal eine Vielzahl von Operationen kommen kann, und das wollen wir auch vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kiesel. – Herr Professor Renner.

Herr Prof. Dr. Renner (DGGEF): Es ist schon sehr, sehr viel und eigentlich fast alles von meinen beiden Vorrednern gesagt.

Ein kleiner Punkt fällt häufig unter den Tisch, und das ist die Unverträglichkeit gegen Hormone. Herr Kiesel hat gerade schon von Nebenwirkungen von Dienogest gesprochen. Aber wir als Endometriose-Experten sehen doch sehr, sehr häufig, dass verschiedene Pillenpräparate, dass Gelbkörperhormonpräparate nicht vernünftig vertragen werden. Eine richtige Erklärung dafür gibt es eigentlich nicht, wenn ich ganz ehrlich bin.

Das heißt, man kann nicht so richtig greifen, warum das so ist. Aber deswegen ist es für mich auch so wichtig, und deswegen bin ich heute hier, weil ich der Meinung bin: Wir brauchen Alternativen zur klassischen Pille, wir brauchen Alternativen zum klassischen Gelbkörperhormon, und da ist natürlich eine Pille in Tablettenform wirklich das, was wir sehr, sehr vielen Patienten anbieten wollen und können, eine optimale Lösung.

Ich glaube – das haben die Erfahrungen der letzten Monate auch in der Sprechstunde gezeigt – , so etwas wird deutlich besser angenommen und dann auch besser vertragen als die klassischen Hormontherapien, die bisher auf dem Markt waren. Wir haben sicherlich Unmet Needs und in der Endometriosetherapie mit Relugolix-Kombinationstherapie auch weiterhin Unmet Needs; aber wir haben einen zusätzlichen Baustein, den wir in der Zukunft bei sehr vielen Patienten anwenden müssen und anwenden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Renner. – Dann schaue ich in die Runde: Fragen! – Patientenvertretung, Bänke, IWQIG? – Frau Kunz, GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe tatsächlich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Studie waren 65 Prozent der Patienten nicht hormonell vorbehandelt. Kann man davon ausgehen, dass all die Patienten vorher eine chirurgische, also eine invasive Therapie hatten? Das wäre die eine Frage dazu. Und die andere Frage: Warum waren denn die Patienten nicht für Dienogest geeignet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer vom pU kann dazu etwas sagen? Ansonsten würde ich die Professorinnen fragen. – Frau Stengel, bitte.

Frau Dr. Stengel (Gedeon): Ich kann vielleicht mal anfangen, und dann können meine Kollegen gerne ergänzen.

In unserer Studie waren 82 Prozent der Patientinnen auch schon chirurgisch vorbehandelt; das wurde erfasst, und das hatten wir so auch im Modul 4 dargestellt. Vielleicht muss man noch bedenken: Auch 60 Prozent der Patientinnen waren medikamentös vorbehandelt. „Medikamentös vorbehandelt“ meint jetzt hier nicht nur hormonelle Therapieoptionen, sondern auch andere Therapieoptionen, beispielsweise Analgetika.

Zudem muss man bei einer internationalen Studie natürlich auch noch sagen: Wir hatten ungefähr 20 Prozent der Patientinnen, die in Nordamerika behandelt wurden, und dort ist Dienogest als Monotherapie nicht zugelassen, was unter anderem erklärt, warum nicht alle Patientinnen Dienogest bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu noch Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. – Frau Kunz, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Kunz: Ich würde nur noch mal ganz kurz rückfragen: Also, die 65 Prozent sind dann praktisch alle chirurgisch vorbehandelt? So kann ich das verstehen; Sie haben es nicht so direkt beantwortet.

Frau Dr. Stengel (Gedeon): Genau. Also, um die 60 Prozent der Patientinnen waren sowohl chirurgisch als auch medikamentös vorbehandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Kunz? – Und was war mit den 82 Prozent?

Frau Dr. Stengel (Gedeon): Die 82 Prozent sind chirurgisch vorbehandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur chirurgisch, ja; okay.

Frau Dr. Kunz: Ich würde nur noch kurz rückfragen. Das heißt, unter den 65 Prozent der Patienten waren schon Patienten, die nicht hormonell vorbehandelt waren. Also, die waren ja alle nicht vorbehandelt. Da waren Patienten, die praktisch für Dienogest infrage gekommen wären?

Frau Dr. Stengel (Gedeon): Ich ergänze: Es war so, dass 35 Prozent der Patientinnen bereits eine hormonelle Therapie bekommen hatten. Von diesen Patientinnen haben wiederum 25 Prozent bereits ein Gestagen bekommen und offensichtlich auf dieses Gestagen nicht ausreichend angesprochen; ansonsten hätten sie an der Studie nicht teilgenommen. Hier ist einfach das Problem, dass nicht alle Patientinnen auf Gestagene ansprechen, also diese Gestagenresistenz, und dann kommt natürlich Relugolix ins Spiel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Ja. – Also, ich fasse noch mal zusammen: Hinsichtlich der 65 Prozent weiß man nicht, wie viele noch für eine Therapie mit Dienogest infrage gekommen wären. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme und auch in seinem Eingangsstatement noch einmal deutlich gemacht, dass die chirurgischen Maßnahmen eine Rolle spielen. Sie sind eben als Kliniker nochmals darauf eingegangen.

Jetzt noch die Nachfrage: 82 Prozent der Patienten hatten ja schon eine chirurgische Maßnahme. Sind das trotzdem Patienten, die dann noch mal gegebenenfalls für eine chirurgische Maßnahme infrage kämen? Das ist jetzt eine Frage an die Kliniker. Also, würde man das in der Praxis machen, dass man erneut eine chirurgische Maßnahme anwendet, wenn man schon mal eine eingesetzt hat und die möglicherweise fehlgeschlagen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Winken Sie! – Jawohl; als Erster hat Herr Kiesel gewunken.

Herr Prof. Dr. Kiesel (DGGEF): Ja, ich will es ja richtig sagen, Frau Bickel: Die Patienten kommen erneut infrage, sogar wiederholt infrage. Häufig werden die Nebenwirkungen dieser Therapien für die Patienten so deutlich, dass dann, wenn es keine Alternative gäbe, eine operative Therapie erneut infrage käme; sogar mehrfach wird das durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mechsner.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité): Ja, wobei man wirklich sagen muss: Je häufiger operiert wird, desto weniger gut ist der Erfolg. Ich habe nun ein Zentrum, wo sehr, sehr viele Patientinnen mit einer langen Leidensgeschichte und schon mehrfach durchgeführten Operationen vorstellig werden. Dann ist tatsächlich die suffiziente Hormontherapie eine ganz wichtige Basis.

Wir haben zum Beispiel sehr viele Patientinnen, die wir wirklich mit den GnRH-Analoga behandeln mussten, weil es das A und O ist, diese hormonelle Situation in den Griff zu bekommen. Sehr häufig haben wir mit jungen Frauen zu tun, und wir versuchen, die Operationen organerhaltend durchzuführen. Das heißt, die Gebärmutter soll erhalten bleiben, die Eierstöcke natürlich auch. Das ist etwas, wofür wir in einer chronifizierten Schmerzsituation wirklich ein Konzept einer hormonellen Langzeittherapie brauchen, weil es nichts bringt, dann immer wieder zu operieren. Wir müssen also eigentlich davon wegkommen, zu schnell, zu häufig die Operationen zu machen, und müssen die Behandlung mehr im Sinne einer chronischen Erkrankung mit einem multimodalen Therapiekonzept gestalten, weil Ersteres nicht nachhaltig ist und sich auch nicht bewährt hat. Da ist international wirklich ein Umdenken erfolgt, dass wir eben nicht einfach wieder die OP für einen kurzfristigen Therapieerfolg nehmen und die Frauen dann nach kurzer Zeit wieder dieselben Probleme haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Renner, haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Renner (DGGEF): Ich habe nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Wir haben diese zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt – Sie haben sie sicherlich in der Nutzenbewertung gesehen –, wobei wir eben die OP nicht aufgeführt haben. Es ist jetzt noch einmal die Frage an die Kliniker, ob das aus ihrer Sicht so korrekt gebildet wurde.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité): Vielleicht kann ich dazu noch etwas sagen. Endometriose ist eine Erkrankung, die zunächst einmal symptomatisch ist. Viele fangen mit einer First-Line-Hormontherapie an, zum Beispiel mit Dienogest oder auch einer kombinierten Pille, und erreichen damit eine therapeutische Amenorrhoe.

Hat eine Patientin darunter weiterhin Beschwerden und hatte noch keinerlei operative Therapien, dann kommt auch die OP durchaus als nächster Schritt infrage bzw. muss man auch ein bisschen schauen: In welcher Situation ist diese junge Frau? Wann möchte sie schwanger werden? Möchte sie das vielleicht erst in ein oder zwei Jahren? Dann kann man jetzt mit dem neuen Medikament an dieser Stelle tatsächlich überlegen, noch einmal eine Second-Line-Hormontherapie zu versuchen, bevor man operiert, oder man operiert. Nach einer Operation kann man auch wieder versuchen, mit Dienogest oder mit Gestagenen einzusteigen, es sei denn, sie vertragen das nicht, wie Herr Renner sehr richtig sagt. Die Gestagene führen nicht selten zu Stimmungsschwankungen. Vielleicht kann Herr Renner das nicht so gut verstehen, aber Frauen, die PMS haben, leiden manchmal sehr darunter.

Du meinstest, es gibt wenig Erklärung, warum das so schlecht vertragen wird; aber Gestagene können durchaus Nebenwirkungen auf die Psyche haben. Das ist nicht immer nur so einfach zu ertragen, weshalb man da durchaus auch wegen Nebenwirkungen oder aber wegen Schmerzen eine andere Therapieoption haben sollte. So muss man sich das vorstellen, dass man da verschiedene Optionen haben kann.

Gerade dann, wenn Frauen mit Rezidiven kommen, wenn beispielsweise eine Patientin von Herrn Renner bei mir vorbeischaute, die letztes Jahr bei ihm eine supergute OP hatte, deren OP-Bericht und Histologiebefund ich lese und bei der alles tiptopp operiert ist, sie aber trotzdem Schmerzen hat, dann würde ich sie ja nicht noch mal operieren – das macht gar keinen Sinn –; vielmehr muss man dann zum Beispiel eine andere Eskalation der Hormontherapie und der multimodalen Therapie versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich Frau Bickel das Wort zu einer Nachfrage gebe, würde ich zunächst Herrn Professor Renner das Wort geben, weil ich bei ihm eine Stimmungsschwankung optisch wahrnehme. – Bitte schön, Herr Renner.

Herr Prof. Dr. Renner (DGGEF): Ich mache es kurz. Ich wollte nur meinen Senf dazugeben, dass ich das sehr wohl verstehe und etwas missverstanden wurde, gerade ob der Nebenwirkungen von Hormonen, und das nur klarstellen wollte: Es gibt Nebenwirkungen von Hormonen; auch Stimmungsschwankungen zählen dazu.

Sylvia, ich meinte, dass man manchmal nicht fassen kann, warum das eine Hormon andere Nebenwirkungen als das andere Hormon hat. Das wollte ich nur klarstellen, damit es nicht im Protokoll heißt, der Renner hätte gesagt, dass – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Jetzt noch mal Frau Bickel, Nachfrage.

Frau Bickel: Wann kommen denn nun die GnRH-Analoga ins Spiel? Ich habe jetzt wahrgenommen, Dienogest oder andere Gestagene, dann OP; aber wir haben ja eine Gruppe 2 gebildet, die wir GnRH-Analoga genannt haben. Spielt sie jetzt eine Rolle, ja oder nein? Das ist mir jetzt noch nicht so richtig klar.

(Frau Prof. Dr. Mechsner: Darf ich etwas sagen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt als Ersten Herrn Kiesel; dann folgt Frau Mechsner.

Herr Prof. Dr. Kiesel (DGGEF): Im Prinzip war lange Zeit auch klassisch der Einsatz so, wie Sie sagen, Frau Bickel. Es ist also durchaus eine Alternative als Second-Line-Therapie; nur hat es sich nicht sehr gut bewährt. Das war das Problem, und deshalb muss eine Substanz mit einer besseren Add-back-Therapie her, und natürlich sind auch die Vorteile einer oralen Anwendung nicht zu vernachlässigen. Das ist ganz wesentlich. Man müsste das also auch damit beziehungsweise, wie Sie auch vorher richtig sagten, mit einer Operation vergleichen, die es zu vermeiden gilt.

Insofern hatten die GnRH-Agonisten, die ja schon länger auf dem Markt sind, den Nachteil, dass sie gar keine feste Add-back-Therapie hatten, und damit wurde es häufig auch alleine verwendet, mit vielen Nebenwirkungen, sodass es auch selten genommen wurde, in der letzten Zeit viel, viel weniger als während der Einführung. Auch die Verordner wussten nicht, welche Add-back-Therapie jeweils einzusetzen ist, weil es eine Vielzahl gab, und somit wurde es auch selten gemacht. Also, die Unsicherheit bestand auf allen Seiten. Jetzt gibt es diese fixe Therapie, und deshalb hat es diesen Vorteil. Das ist ganz wesentlich bei dem Vergleich zu den Agonisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Mechsner.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité): Ich will noch mal ergänzen: Die GnRH-Analoga sind für eine Langzeittherapie nicht zugelassen; sie sind für ein halbes Jahr zugelassen, maximal ein Jahr. Anschließend müssen wir eigentlich etwas anderes nehmen, es sei denn, man wendet sie im Off-Label-Use weiterhin an, mit dieser Add-Back-Therapie, die auch Off-Label-Use ist; zudem müssen es monatliche Spritzen sein. Also, das ist in der Anwendung wirklich noch mal etwas ganz anderes.

Ich habe sie auch viel benutzt, ich sehe auch wirklich den Bedarf, weil wir viele Patientinnen mit chronischem Schmerz haben, die in der Tat eine Eskalationsoption brauchen. Das wäre jetzt mit Relugolix – als Tablette und schon in der Langzeitanwendung zugelassen – anders. Außerdem braucht man für die Relugolix-Anwendung nicht zwingend eine histologische Sicherung. Bei GnRH-Analoga brauchten wir eigentlich immer erst einmal eine OP, bevor wir sie anwenden durften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Frage beantwortet? Nachfrage?

Frau Bickel: Ja, noch mal ganz kurz. Wir müssen ja die Situation bewerten, bevor das Relugolix eine Rolle spielt. Ich nehme jetzt zumindest in dem, was Sie sagen, wahr: Als Erstes kommt Dienogest, und dann kommt das Relugolix, also in der Kombination. Das ist das, was Sie uns jetzt gerade sagen, wie jetzt der Therapiealgorithmus aussieht.

Aber was wäre denn gewesen, wenn das Relugolix in der Kombination noch nicht auf dem Markt gewesen wäre? Diese Frage müssen wir erst einmal für die zweckmäßige Vergleichstherapie beantworten. Da haben wir für die Ersten, also diejenigen, die noch kein Dienogest-Therapie haben und für die dieses Medikament infrage kommt, Dienogest bestimmt und für die anderen eben GnRH-Analoga, Da ist eben die Frage: Ist diese zVT, die zweckmäßige Vergleichstherapie, so korrekt bestimmt? Also, Sie sagen für mich immer, die Therapie besteht aus Dienogest und danach eben dieser neuen Kombination. Aber die Frage lautet: Welche Alternative hätte man denn gehabt, wenn man dieses Relugolix noch nicht gehabt hätte?

Herr Prof. Dr. Renner (DGGEF): Frau Bickel, vielleicht kann ich für meine Vorredner antworten, wobei sie das auch gerade schon mitgeteilt haben. Das ist genau das Dilemma, in dem wir als Behandler stecken. Wir haben nichts Langfristiges, und wir probieren und experimentieren. Das ist das Dilemma der Endometriose-Patienten, die über verschiedene Pillenpräparate, über eventuell kurzfristig angewandtes GnRH dann wieder im Operationssaal landen. Das ist genau das Problem.

Und ja, GnRH kurzfristig ist eine Vergleichstherapie; aber wir als Behandler stehen dann nach sechs Monaten genau wieder an den Punkt, Folgendes zu fragen: Was machen wir denn jetzt? Hat sie Dienogest gehabt, kriegt sie GnRH sechs Monate? Gehen wir wieder zurück auf Dienogest, gehen wir auf etwas anderes zurück, oder warten wir ab?

Das heißt, als aktueller Status vor Relugolix-Kombinationstherapie waren wir genau in diesem Dilemma: Wir hatten eigentlich nur eine zugelassene Therapie – das war Dienogest – und die GnRH als vorübergehende Überbrückung bei massiven Schmerzen über sechs Monate. Aber wir haben sonst nichts anderes gehabt und haben dann – das darf man schon so sagen – als Behandler wirklich experimentiert, probiert und – ich komme zu meiner Aussage zurück – uns gewundert, warum man mal hier, mal da weniger Nebenwirkung zu verzeichnen hatte, und sicherlich auch viel zu viel operiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch Frau Stengel vom pU.

Frau Dr. Stengel (Gedeon): Folgendes, wenn ich hier noch ergänzen darf: Ich glaube, aus den Aussagen der Experten wurde schon deutlich, dass man in der Erstlinie Dienogest einsetzt und dann eigentlich die nachfolgende Therapieentscheidung patientenindividuell geschehen muss, also dass man, wie Frau Mechsner auch meinte, schauen muss: Wie alt ist diese Patientin? Wie schaut ihre Familienplanung aus? Das ist ein Punkt, der aus unserer Perspektive bei der zVT-Bestimmung so nicht berücksichtigt wurde, aber berücksichtigt werden sollte, weil das eben ein Anwendungsgebiet ist, in dem die Präferenzen der Patientin einfach entscheidend sind.

Auch bei dem Punkt mit den OPs muss man einfach sagen: Wenn ich für die Therapie überhaupt nur drei Optionen habe, dann muss ich, auch wenn es für die Patientin natürlich irgendwie nicht die präferierte Therapieoption ist, diese OPs angesichts dessen, dass ich weniger Therapieoptionen habe, als Option einfach auch mit benennen. Der Ausschluss der OPs ist aus unserer Sicht auch so nicht nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch mal Frau Bickel: Ist Ihre Frage jetzt zumindest einigermaßen beantwortet? – Dann Frau Teupen.

Frau Teupen: Jetzt auch noch einmal dazu. Für uns hat sich die Frage nach dem Stellenwert der operativen Verfahren gestellt. Ich habe Frau Mechsner gerade so verstanden, dass man es eigentlich vermeiden möchte. Jetzt war noch mal die Sache, dass die Patienten, die nicht für GnRH-Analoga infrage kommen, dann eigentlich ein operatives Verfahren kriegen. Aber das Label sagt ja auch „mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung“. Bei uns besteht jetzt also eher ein bisschen Verwirrung hinsichtlich des Stellenwertes, oder wir haben da etwas falsch verstanden. Also, es ist mir jetzt noch nicht ganz klar. Dass man an dieser Stelle natürlich eine PIT machen möchte, ist schon klar. Aber wir sehen schon, dass die operativen Verfahren auch einen Stellenwert haben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern? – Frau Mechsner.

Frau Prof. Dr. Mechsner (Charité): Noch einmal: Endometriose ist wirklich chronisch und begleitet die Frauen über viele Jahre. Wir möchten dahin kommen, dass wir eine Operation einmal gut planen und dann auch durchführen, und im weiteren Verlauf möchten wir nicht unbedingt noch mal operative Therapien anwenden, wenn es nicht sein muss. Es gibt natürlich Situationen, da muss das sein. Aber wenn keine Organbefunde vorliegen, wie es eben meistens der Fall ist, sondern wir davon ausgehen, dass am Uterus oder Bauchfell wieder Herde aufgetreten sind, dann sollten eben Operationen vermieden werden, es sei denn, man möchte eine Gebärmutterentfernung machen. Von daher ist es schon ein Baustein in unserem Management, und das ist heutzutage sehr, sehr individuell. Es ist schon so, dass wir auch durch eine Operation zum Beispiel die Kinderwunschsituation verbessern können.

Wenn mir eine junge Frau sagt: „Ich habe erst in zwei Jahren Kinderwunsch“, dann macht jetzt eine OP zum Beispiel gar keinen Sinn, weil der Effekt einer Operation zum Beispiel nur ein Jahr anhält, was den Kinderwunsch angeht. Das heißt, ich könnte in solch einer Situation –

schmerzgeplagte Patientin unter Gestagenen – jetzt Relugolix CT ohne histologische Sicherung anbieten, und ich kann sie noch weiter ziehen, bis sie dann gerne ihren Kinderwunsch umsetzen möchte. Entweder sie wird dann schwanger, oder ich operiere dann. Das ist also ein ganz wesentlicher Baustein in der Begleitung von jungen Frauen, die auch Beratung hinsichtlich der Fertilitätserhaltung brauchen.

Gerade was Zysten angeht, Zysten an den Eierstöcken: Wenn man da einmal operiert, dann ist tatsächlich die Eizellreserve so reduziert, dass dies ein richtiges Problem für den weiteren Verlauf bei einer jungen Frau sein kann. Wenn zum Beispiel eine 25-Jährige eine Zystenoperation erhält, dann muss sie danach ihren Kinderwunsch eigentlich bald umsetzen. Wenn sie das erst Ende 30 machen möchte, dann ist die Eizellreserve durch die OP in den Zwanzigern so reduziert, dass sie das gar nicht mehr kann.

Also, das sind große Dimensionen, über die wir uns im Moment im Blick auf Endometriosepatientinnen unterhalten, und das kann man gar nicht alles in einen Topf werfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen von Herrn Kiesel oder von Herrn Renner? – Keine? – Okay. – Dann noch mal Frau Teupen: Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ich hoffe es, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann weitere Fragen, bitte! – Ich sehe niemanden mehr.

Dann gebe ich Frau Dr. Mäßen oder wem auch immer vom pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Gelegenheit, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und anschließend würden wir diese Anhörung beenden. – Frau Mäßen.

Frau Dr. Mäßen (Gedeon): Erst einmal sage ich vielen Dank für die heutige konstruktive Diskussion. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass die Relugolix-Kombinationstherapie eine Lücke in der Behandlung der endometriosebedingten Symptome schließt. In Studien konnten wir zeigen, dass die Relugolix-Kombinationstherapie eine deutliche Reduktion der Schmerzen und der damit einhergehenden funktionellen Beeinträchtigungen durch die Endometriose bewirkt und dass die Relugolix-Kombinationstherapie weiterhin zu einer deutlichen Reduktion des Analgetikabedarfs und zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt.

Die Kernthemen, die wir heute in der Anhörung erörtert haben, waren die Rolle der OPs und der GnRH-Analoga. Ich denke, es ist klar geworden, dass mit der Relugolix-Kombinationstherapie nun wirklich eine wirksame, sichere und langfristige Therapieoption zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit medikamentöser oder chirurgischer Vorbehandlung vorliegt. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie und Ihr Team uns Fragen beantwortet haben, Dank auch an Frau Mechsner, an Herrn Kiesel und an Herrn Renner für ihre Expertise.

Somit können wir an dieser Stelle diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:11 Uhr