

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo[®])

Gedeon Richter Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patientin für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Risikofaktoren für VTE	28
Tabelle 1-14: Risikofaktoren für ATE	29
Tabelle 1-15: Nebenwirkungen	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	Arterielle Thromboembolie
BPD	<i>Bleeding and Pelvic Discomfort</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
E2	Estradiol
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L	EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
MBL	<i>Menstrual Blood Loss</i>
mITT	<i>Modified Intent-to-Treat</i>
MWD	Mittelwertdifferenz
NETA	Norethisteronacetat
NRS	Numerische <i>Rating</i> -Skala
QoL	<i>Quality of Life</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
UFS-QoL	<i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VTE	Venöse Thromboembolie
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gedeon Richter Pharma GmbH
Anschrift:	Mergenthalerallee 15-21 65760 Eschborn Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gedeon Richter Plc. (mit dem örtlichen Vertreter Gedeon Richter Pharma GmbH)
Anschrift:	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapest Ungarn

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Relugolix /Estradiol / Norethisteronacetat
Handelsname:	Ryeqo®
ATC-Code:	H01CC54
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42060 (Relugolix) 00232 (Estradiol) 05624 (Norethisteronacetat)
Pharmazentralnummer (PZN)	17367897, 17367928
ICD-10-GM-Code	D25.0, D25.1, D25.2, D25.9, D26.9
Alpha-ID	I1550 I1551 I1552 I71229 I11615 I21438 I21436 I76152 I76151 I21442 I21439 I21441 I71227 I21440 I22930 I21435 I21437 I22945 I22944

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.	16.07.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Therapie von Uterusmyomen	<p>„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abwartendem Vorgehen • einer symptomorientierten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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“
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 19. Januar 2021 im Rahmen eines G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2020-B-330) festgelegt. Gedeon Richter stimmt mit der Benennung einer ***patientenindividuellen Therapie*** als zVT überein.

Allerdings beurteilt Gedeon Richter die im Anschluss an das Beratungsgespräch erfolgte nachträgliche Benennung von Ulipristalacetat als weitere Therapieoption neben den Gestagenen im Rahmen einer symptomorientierten Behandlung aufgrund bestehender Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos einer Leberschädigung durch Ulipristalacetat kritisch. Nach Abschluss des Risikobewertungsverfahrens zu Ulipristalacetat 5 mg durch die europäischen Arzneimittelagentur, das im März 2020 eingeleitet und im Januar 2021 abgeschlossen wurde, ist der aktuelle Stellenwert von Ulipristalacetat in der Versorgung unklar. Die Zulassung des Fertigarzneimittels Esmya[®] mit dem Wirkstoff Ulipristalacetat 5 mg war während des Risikobewertungsverfahrens durch die EMA ausgesetzt.

Gedeon Richter vertritt daher die Position, dass sich Ulipristalacetat nach Wiedereinführung auf dem deutschen Markt zunächst unter den geänderten Bedingungen in der praktischen Anwendung bewähren muss. In der Anwendung werden sich zudem neue wissenschaftliche Erkenntnisse ergeben, die eine Neubewertung des therapeutischen Stellenwerts des Wirkstoffs ermöglichen sollten. Da dieser Stellenwert auf Grundlage des derzeitigen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse jedoch in hohem Maße unklar ist, ist Ulipristalacetat zum jetzigen Zeitpunkt als Therapieoption im Rahmen der zVT kritisch zu bewerten. Wie auch in der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs festgehalten, kommt Ulipristalacetat als Therapieoption nur für Patientinnen infrage, „die keine Behandlungsmöglichkeiten haben und die einen entsprechend großen Leidensdruck haben“. Folglich sollte Ulipristalacetat 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.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“. Der medizinische Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie ist mit der Zulassung bereits belegt. Im hier vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber der zVT „Abwartendes Vorgehen“ im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dargestellt. Gemäß der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs kann auch eine Single-Komparator-Studie geeignet sein, um einen Zusatznutzen für eine entsprechende Teilpopulation abzuleiten.

Zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter wurden die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung herangezogen. Bei den 24-wöchigen Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 handelt es sich um multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien mit identischem Studiendesign. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie basiert auf patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit*.

In der nachfolgenden Tabelle 1-7 sind die in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erfassten Endpunkte sowie die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung der beiden Studien dargestellt. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzens	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
Morbidität			
Blutungssymptomatik			
<i>Normalisierung des MBL-Volumens</i>			
Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreichten	RR: 4,27 [3,22; 5,65] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und \geq 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert	HR: 7,58 [5,66; 10,15] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zum Erreichen eines <i>dauerhaften</i> Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und \geq 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)	HR: 17,17 [10,75; 27,43] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<i>Reduktion des MBL-Volumens</i>			
Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens	MWD: -63,09 [-70,67; -55,52] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -1,12 [-1,32; -0,93]	erheblich	Beleg
<i>Erreichen einer Amenorrhoe</i>			
Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe	RR: 10,21 [5,93; 17,57] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe	HR: 12,14 [7,65; 19,25] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zum Erreichen einer <i>dauerhaften</i> Amenorrhoe	HR: 18,85 [10,16; 35,00] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Uterusmyom-bedingter Schmerzen			
<i>Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen</i>			
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score \leq 1 während der letzten 35 Behandlungstage (<i>Pain Evaluable Population</i>)	RR: 3,24 [2,09; 5,03] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score \leq 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)	RR: 1,97 [1,52; 2,54] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzens	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (<i>Pain Evaluable Population</i>)	RR: 1,77 [1,42; 2,21] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Reduktion des maximalen NRS-Scores (<i>Pain Evaluable Population</i>)	MWD: -2,21 [-2,77; -1,64] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,76 [-1,00; -0,52]	beträchtlich	Beleg
Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)	MWD: -1,33 [-1,80; -0,86] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,43 [-0,61; -0,26]	gering	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
UFS-QoL-Fragebogen			
UFS-QoL Symptom Severity-Skala			
Veränderung des Scores auf der <i>Symptom Severity</i> -Skala	MWD: -18,94 [-23,05; -14,84] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,79 [-0,98; -0,60]	beträchtlich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der <i>Symptom Severity</i> -Skala	RR: 2,34 [1,80; 3,04] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
UFS-QoL BPD-Skala			
Veränderung des Scores auf der BPD-Skala	MWD: -28,41 [-33,00; -23,81] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -1,05 [-1,25; -0,86]	erheblich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala	RR: 2,22 [1,78; 2,76] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
UFS-QoL Concern-Skala			
Veränderung des Scores auf der <i>Concern</i> -Skala	MWD: 31,35 [26,45; 36,24] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: 1,09 [0,89; 1,29]	erheblich	Beleg
UFS-QoL Activities-Skala			
Veränderung des Scores auf der <i>Activities</i> -Skala	MWD: 26,15 [21,57; 30,73] p-Wert < 0,0001 Hedges' g: 0,98 [0,78; 1,17]	beträchtlich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der <i>Activities</i> -Skala	RR: 2,37 [1,87; 3,01] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
UFS-QoL Revised Activities-Skala			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzens	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
Veränderung des Scores auf der <i>Revised Activities</i> -Skala	MWD: 27,12 [22,38; 31,87] p-Wert < 0,0001 Hedges' g: 0,98 [0,78; 1,17]	beträchtlich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der <i>Revised Activities</i> -Skala	RR: 2,30 [1,82; 2,90] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
<i>UFS-QoL Energy / Mood-Skala</i>			
Veränderung des Scores auf der <i>Energy / Mood</i> -Skala	MWD: 18,99 [14,44; 23,53] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: 0,72 [0,53; 0,91]	beträchtlich	Beleg
<i>UFS-QoL Control-Skala</i>			
Veränderung des Scores auf der <i>Control</i> -Skala	MWD: 16,63 [11,96; 21,30] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: 0,61 [0,43; 0,80]	gering	Beleg
<i>UFS-QoL Self-Consciousness-Skala</i>			
Veränderung des Scores auf der <i>Self-Consciousness</i> -Skala	MWD: 20,34 [15,41; 25,26] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: 0,71 [0,52; 0,90]	beträchtlich	Beleg
<i>UFS-QoL Sexual Function-Skala</i>			
Veränderung des Scores auf der <i>Sexual Function</i> -Skala	MWD: 16,32 [10,56; 22,08] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: 0,49 [0,30; 0,67]	gering	Beleg
<i>UFS-QoL Gesamt-Score</i>			
Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores	MWD: 22,39 [18,25; 26,53] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: 0,93 [0,74; 1,12]	beträchtlich	Beleg
EQ-5D-5L VAS			
Veränderung des EQ-VAS-Scores	MWD: 2,29 [-1,59; 6,17] p-Wert: 0,2465 Hedges' g: 0,12 [-0,08; 0,31]	Zusatznutzen nicht belegt	-
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores	RR: 1,31 [1,03; 1,66] p-Wert: 0,0283	gering	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores	RR: 1,28 [0,97; 1,67] p-Wert: 0,0742	Zusatznutzen nicht belegt	-
Sicherheit			
Gesamtraten			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzens	
		Ausmaß	Wahr- scheinlichkeit
UE	RR: 0,98 [0,85; 1,12] p-Wert: 0,7259	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Schwere UE	RR: 0,63 [0,31; 1,28] p-Wert: 0,2003	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Schwerwiegende UE	RR: 1,34 [0,47; 3,84] p-Wert: 0,5837	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 0,91 [0,39; 2,12] p-Wert: 0,8341	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
UE von besonderem Interesse			
Knochengesundheit	RR: 0,67 [0,11; 4,01] p-Wert: 0,6626	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Lebererkrankungen	RR: 2,52 [0,49; 12,86] p-Wert: 0,2513	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Stoffwechselstörungen	RR: 2,23 [0,51; 9,79] p-Wert: 0,2750	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Vasomotorische Symptome	RR: 1,59 [0,89; 2,83] p-Wert: 0,1115	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Stimmungsschwankungen	RR: 1,44 [0,44; 4,72] p-Wert: 0,5412	Zusatznutzen/ Schadens- potenzial nicht belegt	-
Alle in dieser Tabelle dargestellten Endpunkte wurden basierend auf dem im eCRF-dokumentierten MBL-Ausgangsvolumen (Kategorie: < 225 ml / ≥ 225 ml) stratifiziert. BPD: <i>Bleeding and Pelvic Discomfort</i> ; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; MBL: <i>Menstrual Blood Loss</i> (Menstrueller Blutverlust); mITT: <i>modified Intent-to-Treat</i> ; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerische <i>Rating</i> -Skala; RR: <i>Risk Ratio</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL-Fragebogen: <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire</i> ; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analogue Scale</i>)			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Therapie von Uterusmyomen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ergebnisse der in diesem Dossier dargestellten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 und deren meta-analytische Zusammenfassung belegen die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter.

Uterusmyome sind häufig auftretende gutartige, monoklonale Tumore, die sich ausgehend von einer einzelnen glattmuskulären (myometrialen) somatischen Stammzelle in der Muskelwand der Gebärmutter entwickeln können. Es wird dabei von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, insbesondere die Hormonabhängigkeit des Uterusmyoms stellt dabei einen wichtigen Faktor dar. So spielen die beiden ovariellen Steroidhormone Estrogen und Progesteron eine entscheidende Rolle beim Wachstum der Uterusmyome. Daher treten Uterusmyome typischerweise während der Fortpflanzungsjahre auf und erst nach Einsetzen der Menopause kommt es zu einer Rückbildung der Uterusmyome. Es handelt sich somit bei Uterusmyomen um eine Erkrankung mit chronischem Charakter.

Zu den häufigsten Symptomen zählen starke Regelblutungen (Hypermenorrhoe) sowie starke Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhoe). Abhängig von der Lokalisation der Myome können bedingt durch die Kompression benachbarter Organe weitere Symptome wie Schmerzen oder Druckgefühl im Unterbauch, Schmerzen im unteren Rückenbereich, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr, erhöhte Harnfrequenz und Obstipation auftreten. Diese, durch die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Uterusmyome verursachen, schweren Symptome und der daraus resultierende Leidensdruck führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen. So berichten Patientinnen von Beeinträchtigungen ihrer sozialen Interaktionen, ihres Familienlebens, ihrer Partnerschaft und ihres Sexuallebens, ihrer Arbeitsproduktivität sowie ihrer täglichen Aktivitäten.

Die bisher verfügbaren Therapieoptionen für Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen weisen verschiedene Limitationen auf. Bei den invasiven Verfahren, zu denen die Myomembolisation, die Myomektomie sowie die Hysterektomie zählen, besteht das Risiko von Komplikationen und Langzeitfolgen. Außerdem sind diese Verfahren nur für bestimmte Patientinnen geeignet und sollten erst nach Versagen anderer, medikamentöser Therapieoptionen angewendet werden. Weder die Myomembolisation noch die Hysterektomie sind für Frauen mit Kinderwunsch geeignet.

Gleichzeitig stehen für Frauen mit Symptomen von Uterusmyomen bisher nur wenige medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Die meisten von ihnen werden *off label* angewandt, mildern nur einzelne Symptome wie die Hypermenorrhoe, weisen verschiedene Kontraindikationen auf oder ihre langfristige Anwendung wird durch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil eingeschränkt. Eine effektive Therapieoption, die langfristig eingenommen werden kann und die Patientinnen von ihren Beschwerden befreit sowie die Notwendigkeit von irreversiblen Eingriffen verzögert oder sogar verhindert, stellt daher einen erheblichen therapeutischen Bedarf dar.

Die hier dargestellten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sowie deren IPD-Meta-Analyse demonstrieren, dass die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) eine effektive, sehr gut verträgliche, medikamentöse Therapieoption „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ darstellt.

Insgesamt ergibt sich unter Berücksichtigung aller in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erfassten Endpunkte sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung ein erheblicher Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) gegenüber Placebo. Der Zusatznutzen basiert auf Vorteilen in den Endpunktkategorien *Morbidität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* bei einem gleichzeitig sehr guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. So erreichten die Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) eine Normalisierung des Volumens der menstruellen Blutung bzw. sogar eine vollständige Blutungsfreiheit. Außerdem führte die Behandlung zu einer deutlichen Reduktion Uterusmyom-bedingter Schmerzen bzw. zu einer Schmerzfreiheit der betroffenen Patientinnen. Die erhobenen Endpunkte in der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ demonstrieren eine spürbare Linderung der Symptomschwere sowie eine wahrnehmbare, deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Patientinnen. Zusammenfassend illustriert die IPD-Meta-Analyse, dass unter der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo[®]) eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT „Abwartendes Vorgehen“ erreicht wird. Die Studienergebnisse von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind dabei auf den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deutschen Versorgungskontext übertragbar. So wurden mehr als 90 % der eingeschlossenen Patientinnen in Studienzentren in Nordamerika und Europa behandelt.

In der Gesamtabwägung zeigt sich unter der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) somit eine weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV.

Unter Berücksichtigung des sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils liegt daher für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß der Zulassung von Ryeqo[®] wird die Relugolix-Kombinationstherapie angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapieziel der symptomatischen Behandlung von Uterusmyomen ist vor allem die Reduktion der Hypermenorrhoe sowie der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen. Während zur Behandlung von Uterusmyomen noch immer häufig auf invasive Verfahren wie die Myomektomie und die Hysterektomie zurückgegriffen wird, wünschen sich die Patientinnen organerhaltende, nichtinvasive und effektive Therapieoptionen. Insbesondere medikamentöse Therapieansätze sind hierbei von besonderem Interesse.

Die bisher verfügbaren medikamentösen Therapieansätze werden meist *off label* eingesetzt, behandeln ausschließlich einzelne Symptome, oder sind wie im Falle der GnRH-Agonisten aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils nur zeitlich begrenzt präoperativ einsetzbar oder im Falle von Ulipristalacetat nur einsetzbar, wenn alle anderen Behandlungsalternativen bereits ausgeschöpft wurden. Die derzeitigen medikamentösen Therapieoptionen sind somit stark begrenzt und nicht für eine Langzeitbehandlung geeignet. Ein wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption, die langfristig eingenommen werden kann, die Frauen von Symptomen im Zusammenhang mit Uterusmyomen befreit und die Notwendigkeit von irreversiblen Eingriffen verzögert oder sogar verhindert, stellt daher einen erheblichen therapeutischen Bedarf dar.

Deckung des therapeutischen Bedarfes durch die Relugolix-Kombinationstherapie

Relugolix ist ein oral verfügbarer GnRH-Rezeptorantagonist, der in Kombination mit Estradiol (E2) und Norethisteronacetat (NETA) entwickelt wurde (Relugolix-Kombinationstherapie: 40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA). Die Relugolix-Kombinationstherapie wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“. Die Add-Back-Therapie mit E2 reduziert dabei die Nebenwirkungen des GnRH-Rezeptorantagonisten Relugolix insbesondere im Hinblick auf die Knochenmineraldichte und die vasomotorischen Symptome (klimakterische Beschwerden wie z. B. Hitzewallungen); die Zugabe von NETA dient zur Vorbeugung einer Endometriumhyperplasie. Die Relugolix-Kombinationstherapie stellt damit eine effektive und gut verträgliche Option „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ dar. Die Behandlung mit Ryeqo[®], die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer deutlichen Reduktion und Normalisierung der Menstruationsblutung sowie zu einer spürbaren Minderung der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen und damit zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Therapie von Uterusmyomen	20.162 – 100.844
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patientinnen in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Therapie von Uterusmyomen	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Erheblich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)	20.162 – 100.844
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Therapie von Uterusmyomen	1.288,45 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patientin für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Therapie von Uterusmyomen	Abwartendes Vorgehen		
		Abwartendes Vorgehen	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenindividuell unterschiedlich
		Symptomorientierte Behandlung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Chlormadinon (Chlormadinon fem JENAPHARM®)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	41,73 € – 83,46 €
	Levonorgestrel (Intrauterinpessar) (bspw. Levosert®)		Patientenindividuell unterschiedlich
	Ulipristalacetat (Esmya®)		Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Invasive Behandlungsoptionen</i>			
<i>Operative Maßnahmen</i>			
	Myomembolisation	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	4.265,58 € – 5.042,54 €
	Myomektomie		3.071,26 € – 4.863,45 €
	Hysterektomie		2.747,71 € – 5.512,91 €
<i>GnRH-Agonisten^b</i>			
	Goserelin (Zoladex®-GYN)	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	1.274,79 €
	Leuprorelin (Enantone®-Gyn)		945,34 €
	Triptorelin (DECAPEPTYL Gyn)		1.369,55 €
<i>Gesamtbetrachtung der invasiven Behandlungsoptionen^b</i>			
	Operative Maßnahmen und GnRH-Agonisten ^b	Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	3.693,05 € – 6.882,46 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Behandlung mit GnRH-Agonisten erfolgt vor der operativen Maßnahme und ist somit additiv mit den Kosten der operativen Maßnahmen zu verrechnen. In der Gesamtbetrachtung der invasiven Behandlungsoptionen wird aus diesem Grund eine Spanne aus der Summe des jeweils kostengünstigsten und teuersten Wertes der GnRH-Agonisten und der operativen Maßnahmen gebildet.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Anwendungsgebiet

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette Ryeqo wird täglich in etwa zur selben Tageszeit, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen. Die Tabletten sollen nach Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo eine *Dual X-Ray Absorptiometry (DXA)* empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Bei Behandlungsbeginn muss die erste Tablette innerhalb von 5 Tagen nach Einsetzen der Menstruationsblutung eingenommen werden. Wird die Behandlung an einem anderen Tag des Menstruationszyklus begonnen, können zunächst unregelmäßige und / oder starke Blutungen auftreten.

Vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Ryeqo kann ohne Unterbrechung eingenommen werden. Das Absetzen der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei der Patientin die Menopause beginnt, da sich Uterusmyome mit Beginn der Menopause bekanntlich zurückbilden. Nach 1 Jahr Behandlung wird ein DXA-Scan empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Empfängnisverhütende Eigenschaften

Vor Beginn der Behandlung müssen sämtliche hormonellen Kontrazeptiva abgesetzt werden, da die begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

Nach Behandlungsbeginn sollten für mindestens 1 Monat nicht hormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

Nach mindestens einmonatiger Anwendung hemmt Ryeqo bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, den Eisprung und gewährleistet eine ausreichende Empfängnisverhütung.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass der Eisprung nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auftritt. Daher muss vor dem Absetzen der Behandlung mit der Patientin ein Gespräch über geeignete Verhütungsmethoden geführt werden; darüber hinaus muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Ausgelassene Dosen

Wird eine Dosis ausgelassen, muss sie schnellstmöglich nachgeholt und anschließend am nächsten Tag die Dosis zum üblichen Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn die Einnahme an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen versäumt wird, ist für die nächsten 7 Tage der Behandlung eine nicht hormonelle Verhütungsmethode zu verwenden (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei älteren Patientinnen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung von Ryeqo nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist eine Dosisanpassung von Ryeqo nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC). Ryeqo ist bei Frauen mit schwerer Lebererkrankung kontraindiziert, wenn sich die Leberwerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Kinder und Jugendliche***

Es gibt im Anwendungsgebiet der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter keinen relevanten Nutzen von Ryeqo bei Kindern unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ryeqo kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollten bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehende oder frühere venöse thromboembolische Erkrankung (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder frühere arterielle thromboembolische kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, apoplektischer Insult, ischämische Herzkrankheit)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel oder aktivierte Protein-C(APC)-Resistenz, einschließlich Faktor-V-Leiden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC))
- Bekannte Osteoporose
- Kopfschmerzen mit fokalen neurologischen Symptomen oder Migräne mit Aura (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige Malignome (z. B. der Brust oder der Geschlechtsorgane)
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, sofern sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Schwangerschaft, vermutete Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC)
- Blutungen unbekannter Ursache im Genitalbereich
- Begleitende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ryeqo darf nur nach sorgfältiger diagnostischer Abklärung verordnet werden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC) orientiert. Während der Behandlung müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen gemäß der klinischen Standardpraxis erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Ryeqo müssen sämtliche hormonellen Kontrazeptiva abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC). Nach Beginn der Behandlung sollten für mindestens 1 Monat nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung angewendet werden. Vor der Behandlung bzw. Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryeqo muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Risiko für thromboembolische Erkrankungen

Die Einnahme von Arzneimitteln, die ein Estrogen und ein Gestagen enthalten, erhöht das Risiko einer arteriellen oder venösen Thromboembolie (ATE oder VTE) gegenüber der Nichtanwendung.

Das Risiko für das Auftreten einer ATE/VTE unter Ryeqo wurde nicht ermittelt. Ryeqo enthält Estrogen und Gestagen in einer Dosis, die unterhalb der Dosis von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva liegt. Sie werden zusammen mit Relugolix, einem *Gonadotropin-Releasing-Hormon*(GnRH)-Rezeptorantagonisten, der die Bildung von Estrogen und Progesteron in den Ovarien hemmt, verabreicht. Die Estradiol-Werte im Serum liegen im Bereich der frühen Follikelphase (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Bei Auftreten einer ATE/VTE muss die Behandlung sofort beendet werden. Ryeqo ist kontraindiziert bei Frauen mit vorausgegangener oder bestehender venöser oder arterieller thromboembolischer Erkrankung (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

Risikofaktoren für venöse Thromboembolie (VTE)

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1-13 unten).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI erheblich zu.
Längere Immobilisierung, größere Operationen oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Arzneimittels (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition muss die Frau zur Beratung an einen Spezialisten überwiesen werden, bevor eine Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss beachtet werden (Informationen zu „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und den Arzt darüber zu informieren, dass sie Ryeqo anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und / oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur bei Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- stechender Brustschmerz
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von Estrogen- / Gestagen-Produkten mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen bei Frauen, die estrogen- und gestagenhaltige Präparate anwenden, kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1-14 unten).

Tabelle 1-14: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie das Arzneimittel anwenden möchten.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.
Familiäre Vorbelastung (ATE) bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung des Arzneimittels (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematoses

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und den Arzt darüber zu informieren, dass sie Ryeqo anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche im Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke hin.

Bei einem Myokardinfarkt können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm oder Bauch ausstrahlende Beschwerden
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge

Risiko von Knochenschwund

Bei einigen Frauen, die mit Ryeqo behandelt wurden und bei denen bei Behandlungsbeginn eine normale Knochendichte (*bone mineral density*, BMD) vorlag, wurde ein Knochenschwund variierenden Grades von > 3 – 8 % berichtet.

Daher wird nach den ersten 52 Behandlungswochen ein DXA-Scan empfohlen, um auszuschließen, dass bei der Patientin ein unerwünschter Grad an BMD-Verlust vorliegt, der den Nutzen der Behandlung mit Ryeqo überwiegt.

Der Nutzen und die Risiken von Ryeqo bei Patientinnen mit einer niedrig-traumatischen Fraktur in der Anamnese oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund, einschließlich der Einnahme von Arzneimitteln, die die BMD beeinflussen können, sollten vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Bei diesen Patientinnen wird vor dem Beginn der Behandlung mit Ryeqo die Durchführung eines DXA-Scans empfohlen. Die Anwendung von Ryeqo sollte nicht begonnen werden, wenn das mit dem BMD-Verlust verbundene Risiko den möglichen Nutzen der Behandlung übersteigt.

Lebertumoren oder Lebererkrankung

Ryeqo ist kontraindiziert bei Frauen mit benignen oder malignen Lebertumoren oder Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC). Bei Auftreten von Ikterus ist die Behandlung abzubrechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In klinischen Studien trat bei < 1 % der mit Ryeqo behandelten Studienteilnehmerinnen eine asymptomatische, vorübergehende Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum über mindestens das 3-Fache des oberen Referenzbereichs auf. Bei akuten Auffälligkeiten der Leberfunktionswerte ist möglicherweise das Absetzen der Behandlung mit Ryeqo erforderlich, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Exposition von Relugolix ist bei Patientinnen mit mäßiger oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion erhöht (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC), es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Die Menge von Relugolix, die durch Hämodialyse abgebaut wird, ist nicht bekannt.

Veränderungen im Menstruationsmuster

Die Patientinnen müssen darüber informiert werden, dass die Behandlung mit Ryeqo für gewöhnlich innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate zu einer schwächeren Menstruationsblutung oder zu Amenorrhö führt.

Frauen, die Ryeqo erhielten, hatten in der Regel eine Amenorrhö (51,6 %) oder zyklische Blutungen (15,4 %), der Rest (31,9 %) zeigte bei der Bewertung in Woche 24 ein unregelmäßiges Blutungsmuster. 70,6 % der Frauen, die Ryeqo erhielten, hatten in Woche 52 eine Amenorrhö.

Im Falle von persistierenden, übermäßig starken Blutungen müssen die Patientinnen ihren Arzt verständigen.

Empfängnisverhütende Eigenschaften von Ryeqo

Ryeqo bietet eine ausreichende Empfängnisverhütung, wenn es mindestens über einen Monat angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Frauen im gebärfähigen Alter müssen jedoch darauf hingewiesen werden, dass der Eisprung nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auftritt. Daher muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden.

Herabgesetzte Erkennbarkeit einer Schwangerschaft

Bei Frauen, die Ryeqo einnehmen, kommt es häufig zu Amenorrhö oder einer Verringerung der Menge, Intensität oder Dauer der Menstruationsblutung.

Aufgrund dieser Veränderung im Menstruationsmuster kann es sein, dass eine Schwangerschaft nicht rechtzeitig erkannt wird. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und bei einer bestätigten Schwangerschaft muss die Behandlung abgebrochen werden.

*Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Prolaps oder Ausstoßung eines Uterusmyoms*

Submuköse Uterusmyome treten häufig auf (bei 15 % bis 20 % der Frauen mit Uterusmyomen) und bei manchen kann es dazu kommen, dass sie durch die Zervix prolabieren oder ausgestoßen werden, was manchmal vorübergehend stärkere Uterusblutungen zur Folge haben kann. Frauen, bei denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie submuköse Uterusmyome haben, müssen auf die Möglichkeit eines Prolaps oder einer Ausstoßung eines Uterusmyoms hingewiesen werden, wenn sie mit Ryeqo behandelt werden, und sollten sich an ihren Arzt wenden, wenn schwere Blutungen wieder auftreten, nachdem die Blutungssymptome unter der Behandlung mit Ryeqo nachgelassen haben.

Depression

Frauen mit anamnestisch bekannter Depression müssen sorgfältig überwacht werden und sollten Ryeqo absetzen, wenn es erneut zu einer schwerwiegenden Depression kommt. Es liegen begrenzte Daten zum Zusammenhang von Ryeqo oder anderen estradiol- und gestagenhaltigen Präparaten mit erstmalig auftretender Depression oder Exazerbation einer bestehenden Depression vor. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Hypertonie

Bei Frauen, die mit Ryeqo behandelt werden, wurde ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks berichtet, klinisch relevante Anstiege sind jedoch selten. Sollte jedoch während der Anwendung von Ryeqo eine langanhaltende klinisch relevante Hypertonie auftreten, sollten die Hypertonie behandelt und der Nutzen einer Fortführung der Therapie geprüft werden. Wird die Behandlung mit Ryeqo abgesetzt, kann die Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn unter antihypertensiver Therapie normotensive Werte erzielt werden können.

Erkrankung der Gallenblase

Es wurde berichtet, dass Erkrankungen der Gallenblase, Cholelithiasis und Cholezystitis bei der Anwendung von Estrogenen und Gestagenen, darunter auch Ryeqo, auftreten oder sich verschlechtern. Der Nachweis eines Zusammenhangs mit Ryeqo ist jedoch nicht eindeutig.

Labortests

Die Anwendung von Estrogenen und Gestagenen kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, der Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des corticosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Frakturen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Die Veränderungen liegen im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Empfehlungen zu Wechselwirkungen mit Ryeqo beruhen auf Bewertungen von Wechselwirkungen der einzelnen Bestandteile.

Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Bestandteile von Ryeqo

Relugolix

Orale P-Glykoprotein(P-gp)-Inhibitoren:

Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit oralen P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Relugolix ist ein Substrat von P-gp (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC), und in einer Interaktionsstudie mit Erythromycin, einem P-gp- und moderaten Cytochrom-P450-(CYP-)3A4-Inhibitor, waren die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Konzentration (C_{max}) von Relugolix um das 6,2-Fache erhöht. Die begleitende Anwendung von P-gp-Inhibitoren kann die Exposition von Relugolix erhöhen. Dazu gehören u. a. bestimmte Antiinfektiva (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Antihypertensiva (z. B. Carvedilol, Verapamil), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin), Arzneimittel gegen Angina pectoris (z. B. Ranolazin), Ciclosporin, HIV- und HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Telaprevir). Wenn eine begleitende Anwendung mit ein- oder zweimal täglich oral einzunehmenden P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidlich ist, ist Ryeqo zuerst einzunehmen und der P-gp-Inhibitor mindestens 6 Stunden danach einzunehmen, außerdem sollten die Patientinnen häufiger auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Starke Cytochrom-P450-3A4(CYP3A4)- und/oder P-gp-Induktoren:

Die begleitende Anwendung von Ryeqo mit starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen. In einer klinischen Interaktionsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, waren C_{max} und AUC von Relugolix um 23 % bzw. 55 % reduziert. Arzneimittel, die eine starke CYP3A4- und/oder P-gp-Induktion bewirken, wie Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Topiramal, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamat), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin); Johanniskraut (*Hypericum perforatum*); Bosentan und HIV- oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Boceprevir, Telaprevir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz), können die Plasmakonzentrationen von Relugolix verringern und zu einer Abnahme der therapeutischen Wirkung führen.

CYP3A4-Inhibitoren

Die begleitende Anwendung von Relugolix mit starken CYP3A4-Inhibitoren ohne P-gp-Inhibition (Voriconazol) erhöhte die Exposition von Relugolix nicht in klinisch relevanter Weise. Darüber hinaus zeigte sich in einer klinischen Interaktionsstudie, dass die begleitende Verabreichung mit Atorvastatin, einem schwachen CYP3A4-Enzyminhibitor, die Exposition von Relugolix nicht in klinisch relevanter Weise verändert.

Estradiol und Norethisteronacetat

CYP3A4 Inhibitoren:

Arzneimittel, die die Aktivität hepatischer arzneimittelmetabolisierender Enzyme hemmen, z. B. Ketoconazol, können die zirkulierenden Konzentrationen der Estrogen- und Norethisteron-Komponenten in Ryeqo erhöhen.

CYP-Enzyminduktoren:

Der Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen kann durch die begleitende Anwendung von Substanzen erhöht werden, von denen bekannt ist, dass sie arzneimittelmetabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren, wie z. B. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir sind zwar als starke Inhibitoren bekannt, aber sie sind auch Induktoren und können die Exposition von Estrogenen und Gestagenen verringern.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus von Estrogenen und Gestagenen beeinflussen. Klinisch kann eine Erhöhung des Estrogenstoffwechsels zu einer verminderten Wirksamkeit im Hinblick auf den Schutz vor Knochenschwund führen. Daher wird eine langfristige begleitende Anwendung von Leberenzyminduktoren mit Ryeqo nicht empfohlen.

Mögliche Auswirkungen der Bestandteile von Ryeqo auf andere Arzneimittel

Relugolix

Relugolix ist ein schwacher Induktor von CYP3A4. Nach begleitender Anwendung mit einer täglichen Dosis Relugolix von 40 mg waren AUC und C_{max} von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, um 18 % bzw. 26 % vermindert. Basierend auf der klinischen Studie mit Midazolam werden jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen von Relugolix auf andere CYP3A4-Substrate erwartet.

Relugolix ist ein Inhibitor des brustkrebsresistenten Proteins (BCRP) *in vitro*, daher wurde eine Interaktionsstudie mit Rosuvastatin, einem BCRP- und organisch-anionentransportierenden Polypeptid-1B1(OATP1B1)-Substrat, durchgeführt. Nach begleitender Verabreichung mit einer täglichen 40-mg-Dosis Relugolix waren AUC und C_{max} von Rosuvastatin um 13 % bzw.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

23 % vermindert. Die Effekte werden nicht als klinisch relevant angesehen, und daher wird keine Dosisanpassung von Rosuvastatin bei begleitender Anwendung empfohlen. Die klinischen Auswirkungen von Ryeqo auf andere BCRP-Substrate wurden nicht untersucht, und die Relevanz für andere BCRP-Substrate ist unbekannt.

Relugolix kann in der 40-mg-Dosis eine Sättigung des intestinalen P-gp hervorrufen, da Relugolix in der Dosisspanne von 10 – 120 mg eine über-dosisproportionale Pharmakokinetik aufweist, wodurch es zu einer verringerten Resorption begleitend angewandeter Arzneimittel, die P-gp-sensitive Substrate sind, kommen könnte. Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten, wie Dabigatranetexilat oder Fexofenadin durchgeführt. Die begleitende Anwendung von sensitiven P-gp-Substraten wird daher nicht empfohlen.

Estradiol und Norethisteronacetat

Arzneimittel mit Estrogenen und Gestagenen können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können die Plasmakonzentrationen bei Anwendung von Ryeqo entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin). Eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel kann erforderlich sein.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Frauen im gebärfähigen Alter*

Ryeqo hemmt bei Frauen, die die empfohlene Dosis einnehmen, den Eisprung und sorgt für eine ausreichende Empfängnisverhütung. Die Anwendung einer nicht hormonellen Verhütungsmethode wird für 1 Monat nach Beginn der Behandlung und für 7 Tage nach 2 oder mehr ausgelassenen aufeinanderfolgenden Dosen empfohlen. Die begleitende Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC).

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass nach dem Absetzen der Behandlung die Ovulation rasch wieder auftritt. Vor dem Absetzen der Behandlung muss daher ein Gespräch mit der Patientin über eine geeignete Verhütungsmethode stattfinden; darüber hinaus muss unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung mit der Anwendung einer anderen Verhütungsmethode begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Relugolix bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Relugolix zu Beginn der Schwangerschaft das Risiko einer frühen Fehlgeburt erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Auf Grundlage der pharmakologischen Effekte können unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

Ryeqo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC). Die Behandlung muss bei Eintritt einer Schwangerschaft abgebrochen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Risiko für schädliche Effekte bei Kindern von Frauen, die unbeabsichtigt während der Frühphase der Schwangerschaft Estrogene und Gestagene zur oralen Empfängnisverhütung angewendet haben, ist kaum bis nicht erhöht. Das erhöhte Risiko einer VTE während der postpartalen Periode muss bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Ryego berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Stillzeit

Ergebnisse aus präklinischen Studien deuten darauf hin, dass Relugolix in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Es liegen keine Daten zu Relugolix oder seiner Metaboliten in der Muttermilch oder seinen Auswirkungen auf den gestillten Säugling vor. Nachweisbare Mengen von Estrogen und Gestagen wurden in der Muttermilch bei Frauen festgestellt, die eine Therapie mit Estrogen und Gestagen erhielten. Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge können nicht ausgeschlossen werden.

Während der Anwendung von Ryego (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC) und 2 Wochen nach dem Absetzen von Ryego ist das Stillen kontraindiziert.

Fertilität

Ryego hemmt die Ovulation und führt häufig zu einer Amenorrhö. Die Ovulation und die Menstruationsblutung treten nach Absetzen der Behandlung rasch wieder auf (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (8,3 %) und Uterusblutungen (4,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1-15 aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Nebenwirkungen sind innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen nach absteigendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Nebenwirkungen

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Reizbarkeit
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hitzewallung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Alopezie Hyperhidrosis Nächtliche Schweißausbrüche
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Uterusblutung* Mamma-Zyste Libido vermindert
Gelegentlich	Uterine Ausstoßung eines Myoms
* umfasst Menorrhagie und Metrorrhagie	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der SmPC aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Einzeldosen von Relugolix bis zu 360 mg (das 9-Fache der empfohlenen klinischen Dosis von 40 mg) waren bei gesunden Männern und Frauen im Allgemeinen gut verträglich.

Überdosierungen bis zum 2-Fachen der empfohlenen Dosis wurden während der klinischen Entwicklung von Relugolix in Kombination mit Estradiol und Norethisteronacetat ohne Berichte über Nebenwirkungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung wird eine unterstützende Behandlung empfohlen. In welcher Menge Relugolix, Estradiol oder Norethisteron durch eine Hämodialyse eliminiert werden, ist nicht bekannt.

Es wurden keine schwerwiegenden Krankheitssymptome nach akuter Einnahme hoher Dosen estrogenhaltiger Präparate bei Kleinkindern gemeldet. Eine Überdosierung von Estradiol und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Norethisteronacetat kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und bei Frauen zu einer Abbruchblutung führen.