Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®)

Gedeon Richter Pharma GmbH

Modul 4 A

Symptomatische Therapie von Uterusmyomen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.08.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 16
Abkürzungsverzeichnis ... 25
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 28
4.2 Methodik ... 44
4.2.1 Fragestellung ... 44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 46
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 51
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 56
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 56
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 57
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 80
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 83
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 89
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 91
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.2.1 Charakterisierung der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ... 103
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 114
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ... 115

4.3.1.3.1.1 Morbidität ... 118
4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 237
4.3.1.3.1.3 Sicherheit ... 366
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 449
4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ... 459
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 551
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 551
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 551
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 551
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 552
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 552
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 552
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 555
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 555
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 555
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 555
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 556
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 557
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 557
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 558
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 558
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 559
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 559
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 559
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 560
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 560
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 561
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 561
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 562
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 562
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 567
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 583
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 584
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 584
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 584
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 584
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 584
4.6 Referenzliste ... 586
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 592

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 596
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 599
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 600
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 617
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 714
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen 739

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie 30

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen 39

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie 46

Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte 58

Tabelle 4-5: Bestimmung der Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe 62

Tabelle 4-6: Subskalen des UFS-QoL zur Messung der Symptomschwere sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 65

Tabelle 4-7: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der SSS 66

Tabelle 4-8: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der BPD-Skala 67

Tabelle 4-9: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 67

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-18: Anteil der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 mit Uterusmyom-bedingten Schmerzen gemessen anhand der NRS zu Studienbeginn 105

Tabelle 4-19: Anteil der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 mit Begleitmedikation aufgrund von Uterusmyom-bedingten Schmerzen im Behandlungszeitraum 106

Tabelle 4-20: Weitere Beschwerden der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu Studienbeginn, erfasst anhand spezifischer Fragen des UFS-QoL-Fragebogens 107

Tabelle 4-21: Patientinnen, bei denen bereits invasive Verfahren aufgrund von Uterusmyomen durchgeführt wurden 110
Tabelle 4-22: Patientinnen, die bereits eine gezielte medikamentöse Therapieoption zur Behandlung von Uterusmyomen erhalten haben 111
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens 118
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ 125
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ 130
Tabelle 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ 132
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben (basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen [< 225 ml / ≥ 225 ml] im IWRS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-35: Gepoolte Daten für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ 137

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-38: Gepoolte Daten für die Einzelkomponente „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml)“ 141

Tabelle 4-39: Gepoolte Daten für die Einzelkomponente „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ 142

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ 147

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-44: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ 154

Tabelle 4-45: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL- Ausgangsvolumens“ 156

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-47: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ 161

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-50: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ 169

Tabelle 4-51: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ 171

Tabelle 4-52: Operationalisierung der Endpunkte zur Reduktion des MBL-Volumens 172

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Reduktion des MBL-Volumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ 174
Tabelle 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“ 182
Tabelle 4-57: Operationalisierung der Endpunkte zum Erreichen einer Amenorrhoe 187
Tabelle 4-58: Kriterien zur Bestimmung einer Amenorrhoe 188
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Erreichen einer Amenorrhoe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ 193
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Patientinnen mit einer dauerhaften Amenorrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-63: Gepoolte Daten für den Endpunkt „Patientinnen mit einer dauerhafter Amenorrhoe“ 195
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-65: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ 201
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“ 206
Tabelle 4-68: Operationalisierung der Endpunkte zur numerischen Rating-Skala (NRS) für Uterusmyom-bedingte Schmerzen 207
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur numerischen Rating-Skala (NRS) für Uterusmyom-bedingte Schmerzen 208
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-71: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ 212
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213

Tabelle 4-73: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“ 216

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-75: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ 220

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221

Tabelle 4-77: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-79: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)“ 235

Tabelle 4-80: Operationalisierung der Endpunkte zur *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens 237

Tabelle 4-81: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der SSS 237

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 238

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-84: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 244

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-86: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ 249

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Endpunkte zur BPD-Skala 250

Tabelle 4-88: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der BPD-Skala 250

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur BPD-Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 252

Tabelle 4-91: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 257

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259
Tabelle 4-93: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ 262
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263
Tabelle 4-95: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ 266
Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“ 267
Tabelle 4-97: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Concern*-Skala 267
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“ 268
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Tabelle 4-100: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 274
Tabelle 4-101: Operationalisierung der Endpunkte zur *Activities*-Skala“ 276
Tabelle 4-102: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Activities*-Skala 276
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur *Activities*-Skala“ 277
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278
Tabelle 4-105: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 283
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ 285
Tabelle 4-107: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ 288
Tabelle 4-108: Operationalisierung der Endpunkte zur *Revised Activities*-Skala“ 289
Tabelle 4-109: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Revised Activities*-Skala 289
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur *Revised Activities*-Skala“ 290
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 291
Tabelle 4-112: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 296
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ 298

Tabelle 4-114: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ 301
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ 302
Tabelle 4-116: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ 305
Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“ 306
Tabelle 4-118: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Energy / Mood*-Skala 306
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood-Skala*“ 307
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308
Tabelle 4-121: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 313
Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“ 315
Tabelle 4-123: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Control*-Skala 315
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control-Skala*“ 316
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 317
Tabelle 4-126: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 322
Tabelle 4-127: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ 324
Tabelle 4-128: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Self-Consciousness*-Skala 324
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness-Skala*“ 325
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 326
Tabelle 4-131: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 331
Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“ 333
Tabelle 4-133: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Sexual Function*-Skala 333
Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“ 334

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 335
Tabelle 4-136: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 340
Tabelle 4-137: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“ 342
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“ 343
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 344
Tabelle 4-140: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite“ 349
Tabelle 4-141: Operationalisierung der Endpunkte zum EQ-VAS-Score 351
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum EQ-VAS-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 352
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 353
Tabelle 4-144: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“ 357
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358
Tabelle 4-146: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores“ 361
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores“ 362
Tabelle 4-148: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores“ 365
Tabelle 4-149: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit 366
Tabelle 4-150: Übersicht der UE von besonderem Interesse 367
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 369
Tabelle 4-152: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 370
Tabelle 4-153: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ 373
Tabelle 4-154: Meta-Analyse für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ 375
Tabelle 4-155: Ergebnisse für „UE unabhängig vom Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 376
Tabelle 4-156: Meta-Analyse für „UE unabhängig vom Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 390

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für UE (Gesamtrate) sowie schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 394
Tabelle 4-158: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „UE, unabhängig vom Schweregrad“ 397
Tabelle 4-159: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ 399
Tabelle 4-160: Ergebnisse für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 400
Tabelle 4-161: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 402
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 405
Tabelle 4-163: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse der „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 408
Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 409
Tabelle 4-165: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ 411
Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 413
Tabelle 4-167: Gepoolte Daten zu „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 418
Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Knochengesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 424
Tabelle 4-169: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit“ 426
Tabelle 4-170: Meta-Analyse für „schwere UE zur Knochengesundheit“ 428
Tabelle 4-171: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zur Knochengesundheit“ 430
Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Lebererkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 431
Tabelle 4-173: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen“ 434
Tabelle 4-174: Meta-Analyse für „schwere UE zu Lebererkrankungen“ 436
Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Stoffwechselstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 437
Tabelle 4-176: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stoffwechselstörungen“ 440
Tabelle 4-177: Ergebnisse für „vasomotorische Symptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 441
Tabelle 4-178: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen“ 444
Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Stimmungsschwankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 445

Tabelle 4-180: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen“ 448
Tabelle 4-181: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 451
Tabelle 4-182: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 455
Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 461
Tabelle 4-184: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 467
Tabelle 4-185: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ 474
Tabelle 4-186: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 478
Tabelle 4-187: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 485
Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 494
Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 501
Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 507
Tabelle 4-191: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 512
Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 515
Tabelle 4-193: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 519
Tabelle 4-194: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 523
Tabelle 4-195: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 527
Tabelle 4-196: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 531

Tabelle 4-197: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 535
Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 540
Tabelle 4-199: Subgruppenanalysen für SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 544
Tabelle 4-200: Subgruppenanalysen für SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 547
Tabelle 4-201: Subgruppenanalysen für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 550
Tabelle 4-202: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 552
Tabelle 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 553
Tabelle 4-204: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 553
Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 554
Tabelle 4-206: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 554
Tabelle 4-207: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 556
Tabelle 4-208: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 557
Tabelle 4-209: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 557
Tabelle 4-210: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 558
Tabelle 4-211: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 560
Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 560
Tabelle 4-213: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte in LIBERTY 1, LIBERTY 2 und der IPD-Meta-Analyse..... 563
Tabelle 4-214: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen 568
Tabelle 4-215: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 583
Tabelle 4-216: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) in EMBASE..... 593
Tabelle 4-217: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) in MEDLINE 594
Tabelle 4-218: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) in Cochrane..... 594

Tabelle 4-219: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) in clinicaltrials.gov 596

Tabelle 4-220: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) im *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)..... 597

Tabelle 4-221: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP) 597

Tabelle 4-222: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 599

Tabelle 4-223: Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) – Liste der ausgeschlossenen Studien..... 600

Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBERTY 1 618

Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBERTY 2 664

Tabelle 4-226 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2 715

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Einschluss der MVT-6001-3003-Responder in MVT-601-035 87

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ 124

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ 129

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ 131

Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ in LIBERTY 1 144

Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ in LIBERTY 2 145

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ 146

Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ in LIBERTY 1 150

Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ in LIBERTY 2 151

Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens“ in LIBERTY 1 151

Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens“ in LIBERTY 2 152

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ 153

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens“ 155

Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ in LIBERTY 1 158

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ in LIBERTY 2 159

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ 160

Abbildung 4-18: Ergebnisse für Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ in LIBERTY 1 163

Abbildung 4-19: Ergebnisse für Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ in LIBERTY 2 164

Abbildung 4-20: Ergebnisse für Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ in LIBERTY 1 166

Abbildung 4-21: Ergebnisse für Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ in LIBERTY 2 166

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ 168

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ 170

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“ 179

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ 192

Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ in LIBERTY 1 198

Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ in LIBERTY 2 199

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ 200

Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“ in LIBERTY 1 203

Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“ in LIBERTY 2 204

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“ 205

Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*) “ 211

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT) “ 215

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*) “ 219

Abbildung 4-35: Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite in der *Pain Evaluable Population* in LIBERTY 1 224
Abbildung 4-36: Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite in der *Pain Evaluable Population* in LIBERTY 2 225
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, (*Pain Evaluable Population*) “ 226
Abbildung 4-38: Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite in der *mITT Population* in LIBERTY 1 232
Abbildung 4-39: Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite in der *mITT Population* in LIBERTY 2 232
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ 234
Abbildung 4-41: Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 241
Abbildung 4-42: Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 242
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ 243
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ 248
Abbildung 4-45: Veränderung des Scores auf der BPD-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 254
Abbildung 4-46: Veränderung des Scores auf der BPD-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 255
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 256
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ 261
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ 265
Abbildung 4-50: Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 271
Abbildung 4-51: Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 272
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“ 273
Abbildung 4-53: Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 280
Abbildung 4-54: Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 281

Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“ 282
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ 287
Abbildung 4-57: Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 293
Abbildung 4-58: Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 294
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala“ 296
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ 300
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ 304
Abbildung 4-62: Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 310
Abbildung 4-63: Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 311
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“ 312
Abbildung 4-65: Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 319
Abbildung 4-66: Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 320
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“ 321
Abbildung 4-68: Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 328
Abbildung 4-69: Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 329
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ 330
Abbildung 4-71: Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1 337
Abbildung 4-72: Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2 338
Abbildung 4-73: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“ 339
Abbildung 4-74: Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores in LIBERTY 1 346
Abbildung 4-75: Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores in LIBERTY 2 347

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“ 348
Abbildung 4-77: Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert in LIBERTY 1 354
Abbildung 4-78: Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert in LIBERTY 2 355
Abbildung 4-79: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“ 356
Abbildung 4-80: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores“ 360
Abbildung 4-81: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores“ 364
Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ 372
Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ 374
Abbildung 4-84: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ 382
Abbildung 4-85: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ 383
Abbildung 4-86: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ 384
Abbildung 4-87: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Husten“ 385
Abbildung 4-88: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ 386
Abbildung 4-89: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ 387
Abbildung 4-90: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Alopezie“ 388
Abbildung 4-91: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Hypertonie“ 389
Abbildung 4-92: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „UE, unabhängig vom Schweregrad“ 396
Abbildung 4-93: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ 398
Abbildung 4-94: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 402
Abbildung 4-95: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse der „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 407
Abbildung 4-96: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ 411
Abbildung 4-97: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit“ 426
Abbildung 4-98: Meta-Analyse für „schwere UE zur Knochengesundheit“ 427
Abbildung 4-99: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zur Knochengesundheit“ 429

Abbildung 4-100: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen“ 433
Abbildung 4-101: Meta-Analyse für „schwere UE zu Lebererkrankungen“ 435
Abbildung 4-102: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stoffwechselstörungen“ 439
Abbildung 4-103: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen“ 443
Abbildung 4-104: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen“ 447
Abbildung 4-105: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“ – NRS-Score 460
Abbildung 4-106: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ – BMI 463
Abbildung 4-107: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ – Region I 464
Abbildung 4-108: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ – Region II 465
Abbildung 4-109: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ – MBL-Volumen 466
Abbildung 4-110: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – BMI 469
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Plots der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – BMI 470
Abbildung 4-112: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – Region I 471
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Plots der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – Region I 472
Abbildung 4-114: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – Region II 472
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Plots der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – Region II 473
Abbildung 4-116: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnie 477
Abbildung 4-117: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Alter 480
Abbildung 4-118: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnie 481

Abbildung 4-119: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnizität 482

Abbildung 4-120: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Region I 483

Abbildung 4-121: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Region II 484

Abbildung 4-122: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Alter 487

Abbildung 4-123: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnizität 488

Abbildung 4-124: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Region I 488

Abbildung 4-125: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Region II 489

Abbildung 4-126: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Alter 490

Abbildung 4-127: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnizität 491

Abbildung 4-128: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Region I 492

Abbildung 4-129: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Region II 493

Abbildung 4-130: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – Alter 496

Abbildung 4-131: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – Ethnizität 497

Abbildung 4-132: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – NRS-Score 497

Abbildung 4-133: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – Alter 498

Abbildung 4-134: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – Ethnizität 499

Abbildung 4-135: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – NRS-Score 500

Abbildung 4-136: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ – Uterusvolumen 503

Abbildung 4-137: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ – MBL-Volumen 504

Abbildung 4-138: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ – Uterusvolumen 505
Abbildung 4-139: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ – MBL-Volumen 506
Abbildung 4-140: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ – Region I 510
Abbildung 4-141: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ – Region II 511
Abbildung 4-142: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ – Uterusvolumen 513
Abbildung 4-143: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ – Uterusvolumen 514
Abbildung 4-144: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ – Region I 517
Abbildung 4-145: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ – Region II 518
Abbildung 4-146: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ – Region I 521
Abbildung 4-147: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ – Region II 522
Abbildung 4-148: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ – Region I 525
Abbildung 4-149: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ – Region II 526
Abbildung 4-150: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ – Region I 529
Abbildung 4-151: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ – Region II 530
Abbildung 4-152: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ – Region I 533
Abbildung 4-153: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ – Region II 534
Abbildung 4-154: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ – Region I 536
Abbildung 4-155: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ – Uterusvolumen 537
Abbildung 4-156: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ – MBL-Volumen 538
Abbildung 4-157: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ – Uterusvolumen 539
Abbildung 4-158: Subgruppenanalyse für das SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ – BMI 543

Abbildung 4-159: Subgruppenanalyse für das SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ – BMI 546
Abbildung 4-160: Subgruppenanalyse für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ – Region I..... 549
Abbildung 4-161: Patientenfluss der Studie LIBERTY 1 gemäß CONSORT 712
Abbildung 4-162: Patientenfluss der Studie LIBERTY 2 gemäß CONSORT 713

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	*Body Mass Index*
BPD	*Bleeding and Pelvic Discomfort*
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	*Clinical Study Report*
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	*Data and Safety Monitoring Board*
EG	Europäische Gemeinschaft
EOT	*End Of Treatment*
EQ-5D-5L	EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen
HR	*Hazard Ratio*
HTA	*Health Technology Assessment*
ICF	*Informed Consent Form*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention To Treat*
IWRS	*Interactive Web Response System*
KI	Konfidenzintervall
MBL	*Menstrual Blood Loss*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MID	*Minimal Important Difference*
MIQ	*Menorrhagia Impact Questionnaire*
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NRS	*Numerical Rating Scale* / Numerische Rating-Skala
OR	*Odds Ratio*
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA

QoL	*Quality of Life*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko / *Risk Ratio*
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
SSS	*Symptom Severity*-Skala
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	*Visual Analogue Scale*
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	*World Health Organization*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

In diesem Nutzendossier wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) bei der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter untersucht [1]. Am 16.07.2021 erhielt Ryeqo® in der Indikation Uterusmyome die Zulassung durch die Europäische Kommission [2]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Die Fragestellung für dieses Dossier lautet daher:

> *Welchen Zusatznutzen hat die Relugolix-Kombinationstherapie bei der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?*

Die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde für die Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung „mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen" im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 19.01.2021 (Vorgangsnummer 2020-B-330) festgelegt [3]:

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

Gemäß der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs kann auch eine Single-Komparator-Studie geeignet sein, um einen Zusatznutzen für eine entsprechende Teilpopulation abzuleiten [3]. Im hier vorliegenden Dossier können somit zur Ableitung des Zusatznutzens auch Studien herangezogen werden, deren Komparator nur einer der genannten Therapieoptionen der patientenindividuellen Therapie entspricht.

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie wird anhand patientenrelevanter Endpunkte, die in den beiden identisch designten, randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erhoben wurden, dargestellt. Dabei kommt im Rahmen der vom G-BA festgelegten zVT für die in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossenen Patientinnen nur das abwartende Vorgehen als geeignete patientenindividuellen Therapie für diese spezifische Patientenpopulation infrage. So wies ein

Großteil der Patientinnen in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 neben der Blutungssymptomatik auch weitere Symptome auf. Neben Uterusmyom-bedingten Schmerzen berichteten über 80 % der Patientinnen von weiteren Beschwerden wie einem Spannungs- bzw. Druckgefühl in der Beckengegend, einer erhöhten Harnfrequenz sowie von einem Gefühl der Erschöpfung. Die Patientinnen der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 kommen somit nicht für eine symptomorientierten Behandlung mit Gestagenen infrage [3]. Dies liegt darin begründet, dass Gestagene in abhängig von der Dosierung sogar das Wachstum der Myome zu begünstigen scheinen [4].

Ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium der beiden Studien war, dass bei den Patientinnen keine invasiven Verfahren zur Behandlung der Uterusmyome innerhalb der nächsten sechs Monate nach deren Rekrutierung geplant sein durften. Somit waren die eingeschlossenen Patientinnen mindestens zum Zeitpunkt der Studie nicht für invasive Behandlungsoptionen geeignet bzw. die Patientinnen hatten für sich die Entscheidung getroffen, dass sie (mindestens für den Zeitraum der Studie) einen medikamentösen Therapieansatz gegenüber einer invasiven Behandlungsoption bevorzugen.

Ulipristalacetat sollte aufgrund des Risikos einer Leberschädigung nur als die letzte verbliebene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft und erst nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1) [3, 5].

Zusammenfassend ist somit im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für die eingeschlossenen Patientinnen nur das „abwartende Vorgehen“ als zVT geeignet. Dabei wurde in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 diese zVT adäquat umgesetzt: zur Überwachung des Gesundheitszustandes der Patientinnen wurden gemäß Studienprotokoll in allen Studienarmen von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 regelmäßig Visiten durchgeführt. In beiden Studienarmen war außerdem im gesamten Studienverlauf die Einnahme von Analgetika wie auch eine Eisensupplementation nach Bedarf erlaubt. Des Weiteren war eine Supplementation mit Calcium und Vitamin D in beiden Studienarmen zulässig, aber nicht erforderlich.

Datenquellen

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 herangezogen. Diese Studien wurden gemäß den Vorgaben des G-BA über eine systematische, bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank sowie über eine Suche in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) und *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) identifiziert. Bei den 24-wöchigen Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 handelt es sich um multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien. Nähere Angaben zum identischen Studiendesign finden sich in Anhang 4-E. Neben der Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien werden im hier vorliegenden Dossier die Ergebnisse der beiden Studien auch

meta-analytisch zusammengefasst. Detaillierte Angaben zur Methodik der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien sind in Abschnitt 4.2.5.3 aufgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die herangezogenen Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter sind nachfolgend in Tabelle 4-1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie

	Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1 / A1	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt).
Intervention	E2 / A2	Relugolix-Kombinationstherapie (40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA); Anwendung gemäß der SmPC [1]	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt).

Vergleichstherapie	E3 / A3	„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:
		• abwartendem Vorgehen
		• einer symptomorientierten Behandlung:
		  ○ Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist)
		  ○ Ulipristalacetat (für Patientinnen, die noch nicht die Menopause erreicht haben und für die eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und/oder der chirurgische Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind)
		• invasiven Behandlungsoptionen“ [3]
		Hinweis: Single-Komparator-Studien können geeignet sein, sofern diese gegen eine der hier genannten Therapieoptionen durchgeführt wurden [3].
			Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt).

Endpunkte	E4 / A4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Aus der Endpunktkategorie Morbidität werden in der hier vorliegenden Indikation insbesondere die	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt).

		folgenden Endpunkte als patientenrelevant eingestuft [3]: • „Verlängerte und/oder starke Regelblutung, Zwischenblutungen • Schmerzen • Tumorverdrängungssymptome, wie z.B. Druckgefühl, Obstipation, häufiger Harndrang, Inkontinenz, Durchblutungsstörungen • Harnwegsinfektionen • Dyspareunie • Unfruchtbarkeit“	
Studientyp	E5 / A5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	Es handelt sich nicht um eine RCT (E5 nicht erfüllt).
Publikationstyp	E6 / A6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Behandlungsdauer	E7 / A7	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die hier vorliegende Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie, welche bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen angewendet wird, beruht auf den beiden zulassungsbegründenden, 24-wöchigen Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung. Bei LIBERTY 1 und LIBERTY 2 handelt es sich um identisch designte, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 sowie in Anhang 4-E beschrieben. Die Darstellung dieser Studien erfolgte gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 und CONSORT-Flow-Chart). Beide Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM NutzenV der Evidenzstufe Ib und besitzen daher den höchsten Evidenzgrad für randomisierte, klinische Studien [6].

Die Aussagekraft der Nachweise wurde anhand der Angaben zu den Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F beurteilt. Als Quellen wurden die Studienberichte von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 herangezogen. Bei den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene auszugehen (Abschnitt 4.3.1, Anhang 4-F). Somit besitzen die beiden Studien sowie deren meta-analytische Zusammenfassung eine hohe Ergebnissicherheit [7]. Eine ausführliche Darstellung zur Patientenrelevanz sowie der Validität der erhobenen Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Zusätzlich zur Darstellung der Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wurden diese auch in einer *Individual Patient Data*-(IPD-)Meta-Analyse zusammengefasst. Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind aufgrund des identischen Studiendesigns und der vergleichbaren Patientenpopulation für eine Zusammenfassung ihrer Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse geeignet. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien wurden keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität festgestellt. Darüber hinaus zeigten sich in allen erhobenen Endpunkten gleichgerichtete Effekte. Somit entspricht die Meta-Analyse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 gemäß § 5 Abs. 6 AM NutzenV dem Evidenzgrad Ia [6] (siehe hierzu auch 4.2.5.3).

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie basiert auf patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* (Abschnitt 4.3.1.3). Die abschließende Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie in Abschnitt 4.4 dieses Dossiers erfolgte unter Berücksichtigung der Validität der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte, der Studienqualität und der Evidenzstufe.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“. Am 16.07.2021 erhielt Ryeqo® in dieser Indikation die Zulassung durch die Europäische Kommission [2]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Im hier vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber der zVT „Abwartendes Vorgehen“ im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dargestellt [3].

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie erfolgte anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* (Abschnitt 4.3.1.3).

Morbidität

Blutungssymptomatik

Wie die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse der Endpunkte zur Blutungssymptomatik illustrieren, führt die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zur Normalisierung des MBL-Volumens.

Normalisierung des MBL-Volumens

So zeigt die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreichten“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

RR [95 % KI]: 4,27 [3,22; 5,65], p < 0,0001

Gleichermaßen signifikant sind die Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

HR [95 % KI]: 7,58 [5,66; 10,15], p < 0,0001

Auch die Analyse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines *dauerhaften* Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)“ ergab in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

HR [95 % KI]: 17,17 [10,75; 27,43], p < 0,0001

Reduktion des MBL Volumens

Neben der Normalisierung des MBL-Volumens wurde auch die prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert erfasst. Wie auch auf Ebene der Einzelstudien zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: -1,12 [-1,32; -0,93]

Erreichen einer Amenorrhoe

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

RR [95 % KI]: 10,21 [5,93; 17,57], p < 0,0001

Ebenfalls signifikant sind die Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

HR [95 % KI]: 12,14 [7,65; 19,25], p < 0,0001

Gleichermaßen signifikant sind die Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen einer *dauerhaften* Amenorrhoe“. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

HR [95 % KI]: 18,85 [10,16; 35,00], p < 0,0001

Uterusmyom-bedingte Schmerzen

Neben der ausgeprägten Blutungssymptomatik leiden Patientinnen mit Uterusmyomen häufig auch unter Schmerzen, die durch die Uterusmyome verursacht werden. So stellen

Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhoe) das zweithäufigste Symptom bei Patientinnen mit Uterusmyomen dar [8, 9].

Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage“ zeigt in der mITT-Population einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

RR [95 % KI]: 1,97 [1,52; 2,54], p < 0,0001

Ferner zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Reduktion des maximalen NRS-Scores“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in der mITT-Population.

Hedges’ g [95 % KI]: -0,43 [-0,61; -0,26]

Die Ergebnisse der Endpunkte zur numerischen Rating-Skala werden in der *Pain Evaluable Population* bestätigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie in der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen UFS-QoL-Fragebogens sowie anhand der VAS des EQ-5D-5L in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 untersucht.

UFS-QoL-Fragebogen

Mittels des UFS-QoL-Fragebogens wurde sowohl die Symptomschwere als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen erfasst [10].

Symptomschwere: Symptom Severity-Skala und BPD-Skala

UFS-QoL Symptom Severity-Skala

Um die Schwere der Symptome durch Uterusmyome zu beurteilen, wurde die *Symtpom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens herangezogen. Wie auch auf Ebene der Einzelstudien zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: -0,79 [-0,98; -0,60]

Darüber hinaus demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

RR [95 % KI]: 2,34 [1,80; 3,04], p < 0,0001

UFS-QoL BPD-Skala

Gleiche Effekte zeigen sich auch auf der BPD-Skala. Die BPD-Skala erfasst dabei gezielt die Belastung durch blutungsassoziierte Symptome sowie die durch Uterusmyome verursachten Symptome im Beckenbereich. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil großer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: -1,05 [-1,25; -0,86]

Weiterhin ergab die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 % Punkte auf der BPD-Skala“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

RR [95 % KI]: 2,22 [1,78; 2,76], p < 0,0001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: UFS-QoL Fragen 9 bis 37

Concern-Skala

Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“ zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil großer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: 1,09 [0,89; 1,29]

Activities-Skala

Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala“ ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: 0,98 [0,78; 1,17]

Weiterhin demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 % Punkte auf der *Activities*-Skala“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

RR [95 % KI]: 2,37 [1,87; 3,01], p < 0,0001

Revised Activities-Skala

Gleiche Effekte zeigen auch die erhobenen Endpunkte der *Revised Activities*-Skala. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala“ ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: 0,98 [0,78; 1,17]

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 % Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

RR [95 % KI]: 2,30 [1,82; 2,90], p < 0,0001

Energy / Mood-Skala

Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“ zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: 0,72 [0,53; 0,91]

Control-Skala

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“ ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil geringer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: 0,61 [0,43; 0,80]

Self-Consciousness-Skala

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: 0,71 [0,52; 0,90]

Sexual Function-Skala

Auf der *Sexual Function*-Skala für die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“ zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil geringer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges’ g [95 % KI]: 0,49 [0,30; 0,67]

UFS-QoL Gesamt-Score

Für den Gesamt-Score der Fragen 9 bis 37 des UFS-QoL-Fragebogens ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Hedges' g [95 % KI]: 0,93 [0,74; 1,12]

EQ-VAS

In der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität" wurde zusätzlich auch die VAS des generischen EQ-5D-5L-Fragebogens erfasst.

Die Analyse der „Veränderung des EQ-VAS-Scores" ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dagegen zeigt die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 % Punkten des EQ-VAS-Scores" einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

RR [95 %KI]: 1,31 [1,03; 1,66], $p < 0,0283$

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 % Punkten des EQ-VAS-Scores" ergab hingegen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Es zeigt sich allerdings ein numerischer Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

Sicherheit

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo wurde in der Endpunktkategorie „Sicherheit" im Rahmen einer vollständigen Sicherheitserhebung anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), schwerer UE, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), vorzeitiger Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie anhand der UE von besonderem Interesse untersucht.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Die Gesamtraten für UE sowie für schwere UE sind zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die Inzidenz von SUE war insgesamt sehr gering, dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Unter der Relugolix-

Kombinationstherapie brachen 3,9 % der Patientinnen die Behandlung ab. In der Placebogruppe trifft dies für 4,3 % der Patientinnen zu.

UE von besonderem Interesse

Die Analyse der UE von besonderem Interesse (*Knochengesundheit, Lebererkrankungen, Stoffwechselstörungen, Vasomotorische Symptome, Stimmungsschwankungen)* ergab in der Meta-Analyse ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Inzidenz von UE von besonderem Interesse war über beide Behandlungsgruppen hinweg gering. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass die Sicherheit hinsichtlich der Knochengesundheit unter Relugolix-Kombinationstherapie mit Placebo im entsprechenden Behandlungszeitraum vergleichbar ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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. Zu den häufigsten Symptomen zählen starke Regelblutungen (Hypermenorrhoe) [11] sowie starke Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhoe) [8, 11]. 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 [11, 12]. Diese durch die Uterusmyome verursachten schweren Symptome und der daraus resultierende Leidensdruck schränken die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen deutlich ein [13, 14]. So berichten Patientinnen von Beeinträchtigungen ihrer sozialen Interaktionen, ihres Familienlebens, ihrer Partnerschaft und ihres Sexuallebens, ihrer Arbeitsproduktivität sowie ihrer täglichen Aktivitäten [12, 15, 16].

Die bisherigen, zur Verfügung stehenden 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 [17]. Außerdem sind diese Verfahren nur für bestimmte Patientinnen geeignet und sollten erst nach Versagen anderer, medikamentöser Therapieoptionen angewendet werden [17]. Weder die Myomembolisation noch die Hysterektomie sind für Frauen mit Kinderwunsch geeignet [18-20].

Gleichzeitig stehen für Frauen mit Symptomen von Uterusmyomen bisher aber 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, 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“ [1] darstellt. Die Behandlung mit Ryeqo®, die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer deutlichen Reduktion und Normalisierung der Menstruationsblutung bzw. sogar zur Blutungsfreiheit sowie zu einer spürbaren Minderung der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen und damit zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen. Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend zusammenfassend in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: 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			
Normalisierung des MBL-Volumens			
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 ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert	HR: 7,58 [5,66; 10,15] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zum Erreichen eines *dauerhaften* Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)	HR: 17,17 [10,75; 27,43] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Reduktion des MBL-Volumens			
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
Erreichen einer Amenorrhoe			
Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe	RR: 10,21 [5,93; 17,57] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzens	
		Ausmaß	Wahr-scheinlichkeit
Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe	HR: 12,14 [7,65; 19,25] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zum Erreichen einer *dauerhaften* Amenorrhoe	HR: 18,85 [10,16; 35,00] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Uterusmyom-bedingter Schmerzen			
Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen			
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)	RR: 3,24 [2,09; 5,03] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)	RR: 1,97 [1,52; 2,54] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)	RR: 1,77 [1,42; 2,21] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)	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 *Symptom Severity*-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 *Symptom Severity*-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

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzens	
		Ausmaß	Wahr-scheinlichkeit
UFS-QoL Concern-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Concern*-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 *Activities*-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 *Activities*-Skala	RR: 2,37 [1,87; 3,01] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
UFS-QoL Revised Activities-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-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 *Revised Activities*-Skala	RR: 2,30 [1,82; 2,90] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
UFS-QoL Energy / Mood-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala	MWD: 18,99 [14,44; 23,53] p-Wert: < 0,0001 Hedges‘ g: 0,72 [0,53; 0,91]	beträchtlich	Beleg
UFS-QoL Control-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala	MWD: 16,63 [11,96; 21,30] p-Wert: < 0,0001 Hedges‘ g: 0,61 [0,43; 0,80]	gering	Beleg
UFS-QoL Self-Consciousness-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala	MWD: 20,34 [15,41; 25,26] p-Wert: < 0,0001 Hedges‘ g: 0,71 [0,52; 0,90]	beträchtlich	Beleg
UFS-QoL Sexual Function-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala	MWD: 16,32 [10,56; 22,08] p-Wert: < 0,0001 Hedges‘ g: 0,49 [0,30; 0,67]	gering	Beleg

UFS-QoL Gesamt-Score			
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			
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: *Bleeding and Pelvic Discomfort*; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; HR: *Hazard Ratio*; MBL: *Menstrual Blood Loss* (Menstrueller Blutverlust); mITT: *modified Intent-to-Treat*; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerische Rating-Skala; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL-Fragebogen: *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire*; VAS: Visuelle Analogskala *(Visual Analogue Scale)*

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. sogar 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. Die Studienergebnisse von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind dabei auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. So wurden mehr als 90 % der eingeschlossenen Patientinnen in Studienzentren in Nordamerika und Europa behandelt.

In der Zusammenschau aller Endpunkte demonstriert die IPD-Meta-Analyse, dass unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT „Abwartendes Vorgehen“ erreicht wird. Dies zeigt sich in einer Normalisierung der Blutungssymptomatik bzw. dem Erreichen einer vollständigen Blutungsfreiheit, einer deutlichen Reduktion bzw. Freiheit von Uterusmyom-bedingten Schmerzen und damit einhergehend einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen. 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 [21].

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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“.

Am 16.07.2021 erhielt Ryeqo® in der Indikation Uterusmyome die Zulassung durch die Europäische Kommission [2]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Die Fragestellung für dieses Dossier lautet daher:

> *Welchen Zusatznutzen hat die Relugolix-Kombinationstherapie bei der Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?*

Die einzelnen Komponenten der hier aufgeführten Fragestellung werden im Folgenden erläutert:

Patientenpopulation

Gemäß Anwendungsgebiet umfasst die Patientenpopulation der Relugolix-Kombinationstherapie erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen [1].

Intervention

Die zu untersuchende Intervention stellt die Relugolix-Kombinationstherapie, bestehend aus dem GnRH-Rezeptorantagonist Relugolix (40 mg) zusammen mit Estradiol (E2, 1 mg) und Norethisteronacetat (NETA, 0,5 mg), dar. Gemäß der SmPC wird die Relugolix-Kombinationstherapie einmal täglich oral eingenommen [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung „mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 19.01.2021 (Vorgangsnummer 2020-B-330) festgelegt [3]:

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

Hierbei findet sich hinsichtlich des Studien-Designs in der Niederschrift der folgende Hinweis:

> *„[…] Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.“*

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Eine detaillierte Darstellung hierzu findet sich in Abschnitt 4.2.2.

Studiendesign

Zur Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Da randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) generell die bestmögliche Ergebnissicherheit für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens eines Arzneimittels liefern, werden ausschließlich RCT für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie

	Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1 / A1	Erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt).
Intervention	E2 / A2	Relugolix-Kombinationstherapie (40 mg Relugolix, 1 mg E2 und 0,5 mg NETA); Anwendung gemäß der SmPC [1]	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt).
Vergleichstherapie	E3 / A3	„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von: • abwartendem Vorgehen • einer symptomorientierten Behandlung: o Gestagene unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus (für Patientinnen, für die eine symptomatische Behandlung der	Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt).

		verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist) o 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“ [3] Hinweis: Single-Komparator-Studien können geeignet sein, sofern diese gegen eine der hier genannten Therapieoptionen durchgeführt wurden [3].	
Endpunkte	E4 / A4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Aus der Endpunktkategorie Morbidität werden in der hier vorliegenden Indikation insbesondere die folgenden Endpunkte als patientenrelevant eingestuft [3]: • „Verlängerte und/oder starke Regelblutung, Zwischenblutungen • Schmerzen • Tumorverdrängungssymptome, wie z.B. Druckgefühl, Obstipation, häufiger Harndrang, Inkontinenz, Durchblutungsstörungen • Harnwegsinfektionen • Dyspareunie • Unfruchtbarkeit“	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt).
Studientyp	E5 / A5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	Es handelt sich nicht um eine RCT (E5 nicht erfüllt).
Publikationstyp	E6 / A6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Behandlungsdauer	E7 / A7	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation E1 / A1

Gemäß der Fachinformation sollen im hier vorliegenden Dossier nur Studien herangezogen werden, deren Patientenpopulation dem Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie entspricht [1].

Intervention E2 / A2

Die Verabreichung und Dosierung der Relugolix-Kombinationstherapie muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen [1].

Vergleichstherapie E3 / A3

Der Komparator muss in den einzuschließenden Studien der vom G-BA festgelegten zVT entsprechen [3]. Dabei sollen auch Single-Komparator-Studien eingeschlossen werden, sofern der eingesetzte Komparator einer der hier aufgeführten einzelnen Therapieoptionen entspricht [3].

Endpunkte E4 / A4

Im hier vorliegenden Dossier sollen nur Studien berücksichtigt werden, in deren Rahmen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde [3]. Darüber hinaus wurden im Beratungsgespräch insbesondere die folgenden Endpunkte vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [3]:

- „Verlängerte und/oder starke Regelblutung, Zwischenblutungen
- Schmerzen
- Tumorverdrängungssymptome, wie z. B. Druckgefühl, Obstipation, häufiger Harndrang, Inkontinenz, Durchblutungsstörungen
- Harnwegsinfektionen
- Dyspareunie
- Unfruchtbarkeit“

Studientype E5 / A5

Die Nutzenbewertung soll auf Basis der bestverfügbaren klinischen Evidenz erfolgen. Daher sollen falls möglich ausschließlich RCT zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie berücksichtigt werden.

Publikationstyp E6 / A6

Die Publikation muss die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO).

Behandlungsdauer E7 / A7

Da es sich in der hier vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt, werden nur Studien mit einer Behandlungsphase von mindestens 24 Wochen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um alle relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, wurde am 04.06.2021 eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurde eine Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für MEDLINE und EMBASE wurde zur Selektion von RCT der validierte Wong-Filter verwendet [22].

Die Suchstrategie wurde jeweils an die durchsuchte Datenbank angepasst und entsprechend in Anhang 4-A dokumentiert, ausgeschlossenen Treffer wurden in Anhang 4-C abgelegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) erfolgte am 04.06.2021. Für die Suche wurde der Wirkstoffname sowie entsprechende Synonyme verwendet, dabei wurde die Suchstrategie an das jeweilige Studienregister angepasst und in Anhang 4-B dokumentiert. Eine Übersicht der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

Im Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (ehemals AMIS) wurde nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten zu bereits zuvor identifizierten Studien gesucht. Für die Suche im Clinical Data Suchportal der EMA wurde das Schlagwort „LIBERTY“ verwendet, um eventuell weitere Einträge zu den zuvor identifizierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu finden. Für die Suche im Arzneimittel-Informationssystem AMIce wurde der Wirkstoffname und entsprechende Synonyme verwendet. Die Suche innerhalb des Clinical Data Suchportals der EMA und im Arzneimittel-Informationssystem AMIce wurde am 04.06.2021 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 04.06.2021 wurde auf der Webseite des G-BA eine Suche nach RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie durchgeführt, um Einträge zu Studien zu finden, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Dafür wurde über die Suchmaske der Webseite des G-BA mit den Schlagwörtern „Relugolix“ und „Ryeqo“ gesucht. Zusätzlich wurde nach dem Schlagwort „LIBERTY“ gesucht, um eventuell weitere Einträge zu den zuvor identifizierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu finden. Da es sich bei Relugolix um einen neuen Wirkstoff handelt, wurde bisher keine Nutzenbewertung mit diesem Wirkstoff durchgeführt. Dementsprechend wurden auch keine Treffer identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien, die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifiziert wurden, erfolgte in mehreren Schritten. Nach Entfernung der Dubletten wurden die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) angewendet, um relevante Treffer zu identifizieren. Hierfür wurden zunächst die Titel und Abstracts der Treffer gesichtet und eindeutig nicht relevante Treffer direkt ausgeschlossen. Bei unklarer Relevanz der verbliebenen Treffer wurden zusätzlich die Volltexte herangezogen. Die hier beschriebenen Schritte zur Selektion der relevanten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Bei einer abweichenden Beurteilung bezüglich der Relevanz eines Treffers wurden diese diskutiert bis ein Konsens erreicht werden konnte. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person in die Diskussion einbezogen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wird im Folgenden nicht von der oben genannten Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotentials abgewichen. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials erfolgt dabei sowohl auf Studienebene als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Zur Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig" oder „hoch" auf Studienebene wurden jeweils die Angaben aus dem Studienprotokoll und dem Studienbericht herangezogen und dabei folgenden Aspekte beurteilt:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich ist. Dagegen ist von einer relevanten Verzerrung auszugehen, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Aussage ändern würden.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden zur Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ jeweils die folgenden Aspekte beurteilt:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene soll als niedrig eingestuft werden, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden. Eine relevante Verzerrung liegt vor, sofern verzerrende Aspekte identifiziert werden, deren Behebung die Aussagen bezüglich der Ergebnisse auf Endpunktebene verändern würden.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Beschreibung des Designs, der Methodik und der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT erfolgt detailliert in Abschnitt 4.3.1 sowie in Anhang 4-E basierend auf den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14). Neben den ausgefüllten CONSORT-Statements für die eingeschlossenen Studien finden sich zur Veranschaulichung des Patientenflusses in Anhang 4-E auch die entsprechenden CONSORT-Flow-Charts (Abbildung 4-161 und Abbildung 4-162) zu den eingeschlossenen Studien.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientinnen im Anwendungsgebiet der Relugolix-Kombinationstherapie sind erwachsene Frauen im gebärfähigen Alter mit mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen. Um das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie bei diesen Patientinnen einschätzen zu können, sollten die eingeschlossenen Studien folgende Angaben zu den Patientencharakteristika enthalten:

Demographische Charakteristika:

- Alter
- Ethnie

- Ethnizität
- Region
- Körpergröße
- Gewicht
- *Body-Mass-Index* (BMI)
- Knochenmineraldichte
    - Lendenwirbel L1 bis L4
    - Gesamte Hüfte
    - Oberschenkelhals
- Numerische Rating-Skala für Schmerzen (*Numerical Rating Scale for pain*, NRS)
- Vorherige Schwangerschaft
- Alkoholkonsum
- Rauchgewohnheiten

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Menstrueller Blutverlust (*Menstrual Blood Loss Volume*; MBL-Volumen)
- Volumen der Uterusmyome
- Uterusvolumen
- Klassifikation der Myome
- Vorherige chirurgische Eingriffe zur Behandlung der Uterusmyome
- Dauer der Erkrankung
- Hämoglobinwert
- *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life* -(UFS-QoL-)Fragebogen
    - *Bleeding and Pelvic Discomfort*-(BPD-)Skala
- *Patient Global Assessment (PGA)*
    - *PGA for uterine fibroid-related function*
    - *PGA for uterine fibroid-related symptoms*

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AM-NutzenV § 2 Absatz 3 Satz 1 wird eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung

der Lebensqualität als patientenrelevanter therapeutische Effekt eingestuft. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz, die Operationalisierung sowie die Validität der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte adressiert. In Tabelle 4-4 findet sich eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte. Details zur Operationalisierung in den eingeschlossenen Studien finden sich in Abschnitt 4.3.1.

Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	
	• Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst
Morbidität	
Blutungs-symptomatik	• Anteil der Patientinnen, die eine Normalisierung des MBL-Volumens erreichen
	• Reduktion des MBL-Volumens
	• Erreichen einer Amenorrhoe
Schmerz	• Numerische Rating-Skala (NRS) für Schmerzen
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	• UFS-QoL-Fragebogen o UFS-QoL *Symptom Severity*-Skala o UFS-QoL *Bleeding and Pelvic Discomfort*-(BPD-)Skala o UFS-QoL *Concern*-Skala o UFS-QoL *Activities*-Skala o UFS-QoL *Revised Activities*-Skala o UFS-QoL *Energy / Mood*-Skala o UFS-QoL *Control*-Skala o UFS-QoL *Self-consciousness*-Skala o UFS-QoL *Sexual Function*-Skala o UFS-QoL Gesamt-Score
	• EQ-5D-5L Visual Analogue Scale (VAS)
Sicherheit	
	• UE, differenziert nach Schweregrad • Schwerwiegende UE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse o Knochengesundheit o Lebererkrankungen o Stoffwechselstörungen o Vasomotorische Symptome o Stimmungsschwankungen

MBL: *Menstrual Blood Loss* (Menstrueller Blutverlust); UE: Unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire*

Mortalität

Patientenrelevanz

Bei Uterusmyomen handelt es um keine tödlich verlaufende Erkrankung, die Behandlung zielt daher nicht darauf ab, die Mortalität zu beeinflussen. Studien in diesem Anwendungsgebiet müssen damit nicht darauf ausgerichtet sein, die Mortalität als gesonderte Zielgröße zu untersuchen. Dennoch ist das Überleben bzw. eine mögliche Verlängerung des Überlebens gemäß Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung

In den einzuschließenden Studien sollte die Mortalität im Rahmen der UE dokumentiert werden. Alle Todesfälle, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Abschluss der jeweiligen Studie auftreten, müssen erfasst werden.

Morbidität

Normalisierung des MBL-Volumens und Reduktion des MBL-Volumens

Patientenrelevanz

Die Relugolix-Kombinationstherapie wird angewendet bei „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyome“ [1]. Dabei stellt die Hypermenorrhoe, also ein zu starker menstrueller Blutverlust, das häufigste von Uterusmyomen verursachte Symptom dar [9, 14]. Während der durchschnittliche Blutverlust bei gesunden Frauen circa 30 bis 40 ml beträgt, ist die Hypermenorrhoe als Blutverlust von mehr als 80 ml pro Zyklus definiert [23]. Die Hypermenorrhoe wird von den betroffenen Patientinnen als eine starke Beeinträchtigung ihres körperlichen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens wahrgenommen und führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen [24]. Außerdem können anhaltende, starke Menstruationsblutungen zu einer sekundären Anämie und dadurch bedingter Müdigkeit, körperlicher Schwäche, Belastungsdyspnoe sowie zu einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko führen [25-29]. Ein wichtiges Therapieziel in der hier vorliegenden Indikation stellt daher die Normalisierung des menstruellen Blutverlustes dar, dies stellt das IQWiG auch in seiner Informationsbroschüre „Myome der Gebärmutter“ für betroffene Patientinnen fest [17].

Darüber hinaus wurde auch im Rahmen des G-BA-Beratungsgespräch eine starke Menstruationsblutung als patientenrelevanter Endpunkt in der hier vorliegenden Indikation eingestuft [3].

Validität und Operationalisierung

Das MBL-Volumen sollte in den einzuschließenden Studien mittels der alkalischen Hämatin-Methode gemessen werden. Die alkalische Hämatin-Methode, bei der der Blutgehalt benutzter Monatshygieneartikel chemisch gemessen wird, stellt den Goldstandard zur Quantifizierung des MBL-Volumens dar [30-32]. Bei dieser Methode werden alle von den Patientinnen an das

Studienpersonal zurückgegebenen Monatshygieneartikel (validierte, sowie validierte, aber nicht autorisierte und nicht validierte Produkte) bei jeder Visite gesammelt und mittels alkalischer Hämatin-Methode analysiert, um das MBL-Volumen zu bestimmen. Für die Bestimmung des Blutvolumens mittels der alkalischen Hämatin-Methode werden die benutzten Monatshygieneartikel zunächst in eine fünfprozentige Natriumhydroxidlösung überführt. Dabei wird das in den Monatshygieneartikeln enthaltene Hämoglobin zu alkalischem Hämatin umgesetzt, dessen Absorption photometrisch bestimmt werden kann.

Zusätzlich wird den Patientinnen im Rahmen der Visiten auch venöses Blut entnommen. Dieses wird wie die Monatshygieneartikel selbst ebenfalls in fünfprozentiges Natriumhydroxid überführt und verdünnt, um eine Reihe von Kalibrierungsstandards und Qualitätskontrollproben zu erstellen. Die resultierende Hämatinabsorption der benutzten Monatshygieneartikel kann dann gegen die individuellen Kalibrierungskurven, die mit Hilfe der venösen Proben erstellt werden, gemessen werden. Auf diese Weise kann das MBL-Volumen zuverlässig und genau bestimmt werden.

Die Operationalisierung sollte dabei in den eingeschlossenen Studien so gewählt werden, dass nur bei einer klinisch relevanten Reduktion des MBL-Volumens Patientinnen als Responder gewertet werden. Hierfür sollte zum einen die Definition einer Hypermenorrhoe ab einem MBL-Volumen ≥ 80 ml bzw. die Normalisierung der Menstruationsblutung ab < 80 ml herangezogen werden [23]. Darüber hinaus sollte auch berücksichtigt werden, ob gleichzeitig eine klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert erreicht wird. Ziel ist es hierbei, zu vermeiden, dass Patientinnen mit einer relativ geringfügigen Veränderung des MBL-Volumens (wie beispielsweise einer Reduktion von 81 ml auf 75 ml) als Responder gewertet werden. Daher sollte die Responder-Definition eine klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert beinhalten. Nach Lukes et al. (2010) stellt eine mindestens 22 % Reduktion des MBL-Volumens bei einer Patientin mit Hypermenorrhoe eine klinisch relevante Reduktion dar [33]. Um sicherzustellen, dass eine klinisch relevante Reduktion des MBL-Volumens beobachtet wird, ist in den eingeschlossenen Studien eine Reduktion des MBL-Volumens von ≥ 50 % als Responder-Definition verwendet worden.

Erreichen einer Amenorrhoe

Patientenrelevanz

Wie bereits ausgeführt, ist die Hypermenorrhoe das häufigste Symptom, welches von Patientinnen berichtet wird, die an Uterusmyomen leiden [9]. Die Regelblutung wird dabei von den betroffenen Patientinnen als sehr belastend wahrgenommen, da die Lebensqualität stark beeinträchtigt wird und die Patientinnen sich durch ihre Regelblutung sowohl im beruflichen als auch privaten Alltag stark eingeschränkt fühlen [34]. Das Erreichen einer Kontrolle der Menstruationsblutung, insbesondere einer Blutungsfreiheit (Amenorrhoe), stellt daher ein wichtiges Therapieziel in der hier vorliegenden Indikation dar und wird von den Patientinnen als deutliche Erleichterung wahrgenommen.

Darüber hinaus wurde die Blutungsfreiheit in der Erprobungs-Richtlinie zur „Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms“ als patientenrelevanter Endpunkt aufgelistet [35]. Dementsprechend wurde auch im Beratungsgespräch vom G-BA festgestellt, dass das Erreichen einer Amenorrhoe einen patientenrelevanten Endpunkt in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt [3].

Validität und Operationalisierung

Um das Erreichen einer Amenorrhoe festzustellen, sollte zum einen die Abgabe der Monatshygieneartikel herangezogen werden, zum anderen sollten die Patientinnen täglich notieren, ob eine Menstruationsblutung auftrat und Monatshygieneartikel verwendet wurden. So kann ergänzend zur Rückgabe der Monatshygieneartikel erfasst werden, ob bei Patientinnen im Rahmen der Behandlung mit der Studienmedikation eine Amenorrhoe aufgetreten ist. Um die Definition einer Amenorrhoe zu erfüllen, sollten die Patientinnen somit eine der folgenden genannten Kriterien für zwei aufeinanderfolgende Visiten erfüllen:

- Keine Abgabe von Monatshygieneartikel bei zwei aufeinander folgenden Visiten aufgrund einer berichteten Amenorrhoe
- Keine Abgabe von Monatshygieneartikel aufgrund einer ausbleibenden Regelblutung; die Patientin berichtet ausschließlich von nicht zyklischen Blutungen / Schmierblutungen; diese dürfen an nicht mehr als drei aufeinanderfolgenden Tagen auftreten und außerdem insgesamt maximal fünf Blutungstage zwischen zwei Visiten auftreten.
- Abgabe von Monatshygieneartikeln mit einem MBL-Volumen von weniger als 5 ml; die Patientin berichtet ausschließlich von nicht zyklischen Blutungen / Schmierblutungen; diese dürfen an nicht mehr als drei aufeinanderfolgenden Tagen auftreten und außerdem insgesamt maximal fünf Blutungstage zwischen zwei Visiten auftreten.

Um im Rahmen von Responder-Analysen die Definition einer Amenorrhoe zu erfüllen, sollten die Patientinnen bereits über die letzten 35 Tage der Behandlung mit der Studienmedikation hinweg eine Amenorrhoe erreicht haben. Die Zeitspanne von jeweils 35 Tagen sollte hier verwendet werden, um zu gewährleisten, dass die gesamte Zyklusdauer der jeweiligen Patientin eingeschlossen wird [36].

Um zu erfassen, wie lange es dauert bis die Patientinnen eine Amenorrhoe erreichen, wird folgendes Vorgehen gewählt: Die Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe sollte den Zeitraum vom Beginn der Einnahme der Studienmedikation bis zum Einsetzen der Amenorrhoe umfassen. Hierbei entspricht das Einsetzen der Amenorrhoe dem letzten Erfassungsdatum für die Abgabe von Monatshygieneartikeln vor dem Auftreten der Amenorrhoe: Wenn beispielsweise eine Patientin noch bei ihrer letzten Visite in Woche 4 die gesammelten Monatshygieneartikel abgibt und das MBL-Volumen für diesen Zyklus keine Amenorrhoe anzeigte, die Patientin in Woche 8 und 12 dann aber eine Amenorrhoe meldet, sollte der Beginn der Amenorrhoe in dem hier aufgeführten Beispiel der Woche 4 entsprechen.

Außerdem sollte neben der Erfassung des Auftretens einer Amenorrhoe auch erhoben werden, wie viele Patientinnen eine dauerhafte Amenorrhoe erreichen. Die Kriterien, die zur Bestimmung einer dauerhaften Amenorrhoe herangezogen werden sollen, sind in Tabelle 4-5 dargestellt. Beispielsweise wird gemäß dieser Definition eine dauerhafte Amenorrhoe erreicht, wenn bei der Patientin in Woche 4 eine Amenorrhoe eintritt und diese bei allen nachfolgenden Visiten bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation ebenfalls berichtet wird.

Tabelle 4-5: Bestimmung der Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe

Zeitpunkt	Amenorrhoe	
	Beginn	**Ende**
Woche 8	• Amenorrhoe zu Woche 4 festgestellt	• Amenorrhoe wurde in Woche 8 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt.
Woche 12	• Amenorrhoe zu Woche 8 festgestellt	• Amenorrhoe wurde in Woche 12 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt.
Woche 16	• Amenorrhoe zu Woche 12 festgestellt	• Amenorrhoe wurde in Woche 16 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt.
Woche 20	• Amenorrhoe zu Woche 16 festgestellt	• Amenorrhoe wurde in Woche 20 bei der Visite sowie bei jeder weiteren Visite bis einschließlich dem Ende der Behandlung festgestellt.
Woche 24	• Amenorrhoe zu Woche 20 festgestellt	• Amenorrhoe zu Woche 24 festgestellt

Numerische Rating-Skala für Schmerzen (NRS)

Patientenrelevanz

Neben der ausgeprägten Blutungssymptomatik leiden Patientinnen mit Uterusmyomen häufig auch unter Schmerzen, die durch die Uterusmyome verursacht werden. So stellen Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhoe) das zweithäufigste Symptom bei Patientinnen mit Uterusmyomen dar [8, 9, 11]. Die Schmerzen können dabei bereits früher im Menstruationszyklus auftreten, stärker ausgeprägt sein, und länger als übliche Menstruationsbeschwerden anhalten [12, 37]. Abhängig von der Lokalisation der Myome können neben den Menstruationsschmerzen weitere Symptome wie unter anderem Schmerzen in Bauch und Becken, aber auch Schmerzen im unteren Rückbereich auftreten [11, 12]. Diese Schmerzen sind durch die Kompression benachbarter Organe durch die Myome bedingt.

Gemäß dem 5. Kapitel §3 der VerfO des G-BA ist eine Reduktion der Schmerzintensität als eine Verbesserung des Gesundheitszustands einzuordnen und stellt somit einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar. Die berichteten Schmerzen werden direkt von den betroffenen Patientinnen wahrgenommen, daher ist das Auftreten sowie die Intensität der

Schmerzen als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Dieser Definition entsprechend wurde die numerische Rating-Skala bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt [21, 38]. So schreibt der G-BA in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Volanesorsen „[…] die NRS [ist] ein etabliertes Instrument zur Selbstbeurteilung der Schmerzintensität […]. Reliabilität, Validität und Sensitivität der 11-Punkte-NRS sind in vielfachen Studien und Populationen belegt." [21]. Darüber hinaus wurde der Schmerz in einer vergleichbaren Indikation, nämlich der Endometriose, im Rahmen eines *Health Technology Assessment*-(HTA-)Berichts des IQWiG als patientenrelevant eingestuft [39]. Die Erfassung der durch die Endometriose verursachten Schmerzen erfolgte dabei unter anderem auch anhand der NRS.

Validität und Operationalisierung

In den einzuschließenden Studien sollten die Patientinnen vom Beginn des Screeningzeitraums (erste Abgabe der Monatshygieneartikel) bis zum Abschluss der Behandlung täglich ihre Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen beurteilen und diese dokumentieren. Hierzu sollte eine numerischen Rating-Skala (NRS) verwendet werden: Die Patientinnen bewerten dabei ihre durch Uterusmyome verursachten schlimmsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden auf einer 11 Punkte-Skala von 0 bis 10, wobei ein Wert von 0 keinen Schmerzen entspricht und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen zugeordnet wird. Diese numerische Rating-Skala stellt ein etabliertes Erhebungsinstrument für Schmerzen in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar [40]. Der maximale NRS-Wert für Schmerzen zum Ende der Behandlung sollte sich dabei aus dem maximalen NRS-Wert, der innerhalb der letzten 35 Tage während der Behandlung mit der Studienmedikation erreicht wurde, ergeben. Fehlen NRS-Werte innerhalb der letzten 35 Tage der Studienbehandlung, sollte sich der maximale Wert aus dem Maximum der erfassten Werte ergeben. Der NRS-Ausgangswert für die durch Uterusmyome bedingten Schmerzen sollte definiert sein als der maximale NRS-Wert aus den Angaben der letzten 35 Tage vor der Randomisierung. Die Zeitspanne von jeweils 35 Tagen soll in der hier vorliegenden Indikation verwendet werden, um sicher zu stellen, dass die gesamte Zyklusdauer der Patientinnen abgedeckt wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

UFS-QoL-Fragebogen

Patientenrelevanz

In den einzuschließenden Studien sollte die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels eines krankheitsspezifischen Fragebogens erfasst werden. Hierfür ist der *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogen geeignet. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Dieser von Spies et al. entwickelte krankheitsspezifische Fragebogen umfasst in der Originalversion eine *Symptom Severity*-(Symptomschwere-)Skala, sowie Fragen zur Einstufung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*" (Besorgnis), „*Activities*" (Aktivitäten), „*Energy / Mood*" (Tatkraft / Stimmung), „*Control*"

(Kontrollgefühl), „*Self-Consciousness*“ (Selbstbewusstsein) und „*Sexual Function*“ (Sexualität) zuzuordnen sind [10].

Im Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05 des IQWiG-Berichts Nr. 495 zur „Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms“ wird die *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL zur Erhebung der Symptomschwere empfohlen [41]: „Zur Bewertung der Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome und Lebensqualität) eignet sich […] der Endpunkt der Symptomschwere, erhoben mittels der SSS [*Symptom Severity*-Skala] des UFS-QoL.“ In diesem Dokument wird darüber hinaus konkret auch eine geeignete Operationalisierung angeben: „[…], nämlich als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS [*Symptom Severity*-Score].“ Gleichermaßen wird in der Richtlinie des G-BA zur „Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF)“ empfohlen, die Symptomschwere mittels der *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL zu erfassen [42]. Außerdem wird in den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu dieser Richtlinie die Aktivitätenskala (*Activities*-Skala) des UFS-QoL als „validierte[s] Erhebungsinstrument“ empfohlen, um die Auswirkungen eines Therapieverfahrens auf die Aktivität der Patientinnen beurteilen zu können [43].

Da sowohl die Relugolix-Kombinationstherapie als auch die MRgFUS zur Behandlung bei Uterusmyomen eingesetzt werden, können die hier aufgeführten Empfehlungen des IQWiG und des G-BA zur Verwendung des UFS-QoL-Fragebogens auf die Relugolix-Kombinationstherapie übertragen werden.

Des Weiteren wurde die Erfassung des Einflusses einer Intervention auf „Aktivitäten des täglichen Lebens (einschließlich körperlicher Funktionsstatus)“ in der Indikation Endometriose im HTA-Bericht des IQWiG als patientenrelevant eingestuft [39]. Die die beiden Krankheitsbilder durchaus vergleichbar sind und ähnliche Symptome wie beispielsweise Unterbauchschmerz aufweisen [44], kann die Patientenrelevanz dieses Endpunktes auch auf die Indikation „Uterusmyom“ übertragen werden.

Zusammenfassend ist der UFS-QoL-Fragebogen als valides, krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Symptomschwere sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen mit Symptomen durch Uterusmyome einzustufen. Der UFS-QoL-Fragebogen ist daher zur Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie geeignet.

Operationalisierung und Validität

Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst in der Originalversion insgesamt 37 Fragen darunter acht Fragen zur Symptomschwere sowie 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den oben genannten sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“ zuzuordnen sind (Tabelle 4-6) [10]. Alle Fragen werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichen hierbei von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ für die Fragen zur Symptomschwere bzw. von „nie“ bis „immer“ für die

gesundheitsbezogenen *Quality of Life*-(QoL-)Fragen. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen. Diese Zeitspanne ist insbesondere dann geeignet, wenn beispielsweise infolge einer Behandlung bzw. eines Therapieverfahrens bei den Patientinnen weniger häufige Menstruationszyklen zu erwarten sind [45]. Der UFS-QoL-Fragebogen wurde mit Hilfe von Patientinnen, die unter Symptomen durch Uterusmyome litten, entwickelt. Im Rahmen der ursprünglichen Validierung wurde gezeigt, dass der Fragebogen geeignet ist, um zwischen Frauen mit und ohne Uterusmyomen sowie zwischen unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung zu unterscheiden [10]. Außerdem wurde gezeigt, dass der UFS-QoL-Fragebogen auch geeignet ist, um die Effekte einer Behandlung hinsichtlich der Symptomschwere und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu messen [46]. Dabei sollte für den UFS-QoL im Rahmen von Responder-Analysen eine *Minimal Important Difference* (MID) bei ≥ 20 Punkten liegen. Diese MID wurde sowohl in der Publikation von Coyne et al. als auch im IQWiG-Bericht zur „Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms“ genannt [41, 46].

Tabelle 4-6: Subskalen des UFS-QoL zur Messung der Symptomschwere sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Subskala	**Berücksichtige Fragen**
Symptomschwere	
Symptom Severity-Skala	1+2+3+4+5+6+7+8
Bleeding and Pelvic Discomfort-Skala	1+2+5
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Concern (Besorgnis)	9+15+22+28+32
Activities (Aktivitäten)	10+11+13+19+20+27+29
Revised Activities (Aktivitäten, überarbeitet)	11+13+19+20+27
Energy / Mood (Tatkraft / Stimmung)	12+17+23+24+25+31+35
Control (Kontrollgefühl)	14+16+26+30+34
Self-Consciousness (Selbstbewusstsein)	18+21+33
Sexual Function (Sexualität)	36+37

Neben den hier genannten ursprünglichen sechs Unterkategorien wurde der UFS-QoL-Fragebogen mittlerweile überarbeitet und ergänzt: Er enthält zusätzlich neben der Unterkategorie „*Activities*“ auch eine überarbeitete Version dieser Subskala, im Folgenden als „*Revised Activities*“ bezeichnet (Tabelle 4-6). Diese Skala wurde mit Hilfe von betroffenen Patientinnen entwickelt, die gebeten wurden, anzugeben, welche der Fragen der Unterkategorie „*Activities*“ von ihnen als relevant bzw. weniger relevant eingestuft werden. Die Fragen 10 und 29 wurden dabei von den befragten Patientinnen als am wenigsten relevant beurteilt und werden daher in der ergänzten neuen Subskala „*Revised Activities*“ nicht mehr berücksichtigt [45].

Außerdem existiert eine weitere Subskala des UFS-QoL, die in der ursprünglichen Version dieses Fragebogens nicht enthalten ist, nämlich die sogenannte *Bleeding and Pelvic Discomfort*-(BPD-)Skala. Während die *Symptom Severity*-Skala (SSS) des UFS-QoL-Fragebogens 8 Fragen berücksichtigt, um das Ausmaß der Belastung von Patientinnen aufgrund verschiedener Uterusmyom-bedingter Symptome zu bewerten, fließen in die BPD-Skala nur 3 der 8 Fragen der SSS ein (Tabelle 4-6). Die mittels Faktoranalyse identifizierten Fragen 1, 2 und 5 ermöglichen das spezifische Abfragen der Belastung durch blutungsassoziierte Symptome sowie der Symptome im Beckenbereich [47]:

Wie sehr hat Ihnen in den letzten drei Monaten folgendes zu schaffen gemacht...

- *Frage 1: Starke Blutungen während Ihrer Periode?*
- *Frage 2: Abgang von Blutgerinnseln während Ihrer Periode?*
- *Frage 5: Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend?*

Die BPD-Skala erlaubt somit eine zielgerichtete, effiziente Beurteilung der Symptombelastung bei Patientinnen mit Uterusmyomen mit nur 3 Fragen [47].

Berechnung der Scores des UFS-QoL-Fragebogens

a) Berechnung des Scores der SSS

Um den Score der SSS zu berechnen, wird die summierte Punktzahl der 8 Fragen des SSS berechnet. Die niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl sind der Tabelle 4-7 zu entnehmen.

Tabelle 4-7: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der SSS

***Symptom Severity*-Skala**	**Addition der Scores der Fragen 1 bis 8**	**Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl**	**Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl**
		8, 40	32

Anschließend wird die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 und 100 zu transformieren. Eine höhere Punktzahl entspricht dabei einem stärkeren Schweregrad der Symptome.

$$Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$$

b) Berechnung des Scores der BPD-Skala

Der Score der BPD-Skala wird analog zur SSS mit der oben aufgeführten Formel berechnet, auch hier ergeben sich nach der Transformation mögliche Werte zwischen 0 und 100. Die niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl sind der Tabelle 4-8 zu entnehmen.

Tabelle 4-8: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der BPD-Skala

BPD-Skala	Addition der Scores der Fragen 1, 2 und 5	Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl	Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl
		3, 15	12

c) Berechnung des Scores der UFS-QoL-Subskalen sowie des Gesamtscores zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die anderen UFS-QoL-Subskalen (siehe Tabelle 4-6) wird für jede einzelne Subskala der summierte Score der eingeschlossenen Fragen berechnet. Zur Berechnung der UFS-QoL-Gesamtpunktzahl werden die Scores der einzelnen Skalen summiert. Unter Verwendung der oben angegebenen Formel werden alle Punktzahlen transformiert um normalisierte Werte zu erhalten. Auch hier erhält man nach der Transformation der Scores Werte zwischen 0 und 100. Je besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität, umso höher ist der erreichte Score.

Tabelle 4-9: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Subskala	Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl	Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl
Concern	5, 25	20
Activities	7, 35	28
Revised Activities	5, 25	20
Energy / Mood	7, 35	28
Control	5, 25	20
Self-Consciousness	3, 15	12
Sexual Function	2, 10	8
Gesamtscore QoL[a]	29, 145	116
a: Summe der hellgrau unterlegten Subskalen		

EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (VAS)

Patientenrelevanz

Der *EuroQol-5-Dimensions-5-Level*-Fragebogen (EQ-5D-5L) ist ein patientenberichtetes, generisches Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einer Nutzwertskala sowie einer visuellen Analogskala (VAS) [48]. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Daten des EQ-VAS-Scores dargestellt.

Der EQ-VAS-Score des EQ-5D-5L wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren des G-BA als valides generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands von Patienten anerkannt [49]. Eine Erhöhung des EQ-VAS-Scores stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit gemäß Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant einzustufen.

Validität und Operationalisierung

Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) sowie dem EQ-VAS-Score mittels derer der aktuelle Gesundheitsstatus ermittelt wird. Aus den erhobenen Daten wird ein Gesamtscore ermittelt. Der EQ-VAS wird auf einer senkrechten Skala abgelesen. Auf dieser können die Patientinnen Werte von 0 bis 100 ankreuzen, wobei 0 dem schlechtesten Gesundheitszustand und 100 dem bestmöglichen Gesundheitszustand entspricht. Abgefragt wird dabei jeweils nur der aktuelle Gesundheitszustand am Tag der Erhebung des EQ-VAS.

Es wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren eine *Minimal Important Difference* (MID) von 7 bzw. 10 Einheiten als geeignete Schwelle zur Beurteilung einer patientenrelevanten Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert [50, 51]. Diese Schwellenwerte sollen auch im hier vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Sicherheit

Patientenrelevanz

Durch die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE), die in einem definierten zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation auftreten, können mögliche Nebenwirkungen eines Arzneimittels identifiziert und auf diese Weise die Sicherheit dieses Arzneimittels beurteilt werden. UE sind gemäß Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant einzustufen und werden daher für die Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie herangezogen.

Validität und Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist ein ungünstiges und unbeabsichtigtes medizinisches Ereignis (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes, eines Symptoms oder einer neu auftretenden Erkrankung oder deren Verschlimmerung), das zeitlich mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob es mit der Studienmedikation zusammenhängt oder nicht.

Zu den medizinischen Ereignissen, die der Definition eines unerwünschten Ereignisses entsprechen, gehören:

- Eine Verschlechterung der Art, des Schweregrads, der Häufigkeit oder der Dauer eines bereits bestehenden Zustands, mit Ausnahme geringfügiger Schwankungen
- Entwicklung einer interkurrenten Erkrankung während der Studie
- Entwicklung von Symptomen, die mit der Anwendung einer Begleitmedikation oder eines Prüfpräparats zusammenhängen können oder nicht
- Verletzungen oder Unfälle: Wenn bekannt ist, dass ein medizinischer Zustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hat, sollten der medizinische Zustand und der

Unfall als zwei separate medizinische Ereignisse gemeldet werden (z. B. bei einem Sturz infolge von Schwindel, sollte sowohl „Schwindel“ als auch „Sturz“ separat aufgezeichnet werden)

- Auffälligkeiten bei einer Untersuchung (z. B. Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm) nur dann, wenn die Störung vom Prüfarzt anhand von mindestens einer der folgenden Kriterien als klinisch signifikant eingestuft wird:
    - Induziert klinische Auffälligkeiten oder Symptome;
    - Erfordert eine aktive Intervention;
    - Erfordert eine Unterbrechung oder das Absetzen der Studienmedikation

Zu den Ereignissen, die nicht der Definition eines unerwünschten Ereignisses entsprechen, gehören:

- Medizinische oder chirurgische Eingriffe (z. B. eine Operation, eine Endoskopie, eine Zahnextraktion, eine Transfusion); dabei wird der Zustand, der zu diesem Eingriff führt, aber als UE bewertet.

- Bereits bestehende Krankheiten oder Auffälligkeiten, die vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation auftraten oder festgestellt wurden und sich nicht verschlechtern;

- Situationen, in denen kein UE eingetreten ist (z. B. ein geplanter Krankenhausaufenthalt für einen elektiven Eingriff, wobei der elektive Eingriff bereits zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bekannt bzw. geplant sein musste).

- Starke Menstruationsblutungen, da diese in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte erfasst werden; es sei denn, das Ereignis erfüllt die Kriterien für ein schwerwiegendes UE

UE sind in den eingeschlossenen Studien ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis circa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (dem Ende des Behandlungszeitraums) im Rahmen einer Follow-Up-Visite zu erfassen. Alternativ kann dieser Beobachtungszeitraum auch mit dem Einnahmebeginn einer anderen Prüfsubstanz, dem Beginn einer Hormontherapie, einem chirurgischen Eingriff oder dem Eintritt in eine Verlängerungsstudie, abhängig davon, welches der genannten Ereignisse zuerst eintritt, enden.

Der Schweregrad der UE soll vom Prüfarzt anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) bewertet und mit Hilfe des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 22.0 oder höher) kodiert werden.

UE sollen als schwerwiegendes UE (SUE) klassifiziert werden, wenn eines der folgenden genannten Kriterien erfüllt ist:

- Das UE resultiert im Tod der Patientin
- Das UE wird als lebensbedrohlich eingestuft

- Das UE führt zu einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthalts
- Das UE führt zu einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung
- Das UE resultiert in einer angeborenen Fehlbildung / einem Geburtsfehler
- Wichtige medizinische Ereignisse, die die Patientin gefährden und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erfordern, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu vermeiden. Beispiele für solche Ereignisse sind invasive oder bösartige Krebserkrankungen, eine intensivmedizinische Behandlung in einer Notaufnahme oder auch zu Hause bei allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs

SUE, die dem Prüfarzt erst nach dem hier beschriebenen Zeitraum gemeldet werden, sollten dem Sponsor mitgeteilt werden, wenn aus Sicht des Prüfarztes ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den Prüfpräparat besteht.

Zusätzlich müssen in den einzuschließenden Studien Therapieabbrüche aufgrund von UE erfasst worden sein.

Des Weiteren müssen in diesen Studien die folgenden UE von besonderem Interesse dargestellt werden:

- Knochengesundheit

  Die Senkung des Estrogenspiegels durch die Einnahme von Relugolix kann einen Verlust der Knochendichte begünstigen. Diesem Knochendichteverlust wird durch die gleichzeitige Einnahme von E2 im Rahmen der Relugolix-Kombinationstherapie entgegengewirkt. Die Wirksamkeit dieser Add-Back-Therapie soll im Rahmen dieses UE beurteilt werden.
- Lebererkrankungen

  Im Rahmen des Entwicklungsprogramms der Relugolix-Kombinationstherapie wurden vereinzelt vorübergehende, reversible Transaminase-Erhöhungen beobachtet. Daher werden Lebererkrankungen in dem hier vorliegenden Dossier als UE von besonderem Interesse definiert.
- Stoffwechselstörungen

  Während der Behandlung mit Wirkstoffen, die den Hormonspiegel beeinflussen, können Veränderung des Kohlenhydrat- oder Lipidstoffwechsels auftreten. Solche Veränderungen wurden bei der Behandlung mit GnRH-Rezeptoragonisten und -antagonisten sowie bei der kombinierten hormonellen Empfängnisverhütung beobachtet [52, 53].
- Vasomotorische Symptome

  Ähnlich wie bei den derzeit eingesetzten GnRH-Agonisten kann die Unterdrückung des Estrogenspiegels durch die Einnahme von Relugolix vasomotorische Symptome wie

beispielsweise Hitzewallungen hervorrufen. Um diese durch Relugolix induzierten postmenopausalen Symptome zu lindern bzw. zu vermeiden, wird Relugolix mit E2 kombiniert. Der Erfolg dieser Add-Back-Therapie soll im Rahmen dieses UE gesondert betrachtet werden.

- Stimmungsschwankungen

  Da Hormontherapien bei einem geringen Anteil von prämenopausalen Frauen mit einer Verschlechterung der allgemeinen Stimmung assoziiert sein können [54], sollen in den eingeschlossenen Studien gesondert solche UE betrachtet werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Durchführung einer Meta-Analyse ermöglicht es mehrere Studien, die im gleichen Anwendungsgebiet durchgeführt wurden und die die gleiche Fragestellung adressieren, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und so die Ergebnissicherheit im Vergleich zur Betrachtung der Einzelstudien zu erhöhen.

Sofern die identifizierten Studien eine gleiche Fragestellung aufweisen und hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Intervention sowie der Vergleichstherapie, der erhobenen Endpunkte und des Studiendesigns vergleichbar sind, sollte eine meta-analytische Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien durchgeführt werden.

In diesem Dossier soll falls möglich bevorzugt eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (*Individual Patient Data*, IPD) berechnet werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sollen anschließend mittels Forest Plots unter Angabe der jeweiligen gepoolten Effektschätzer inklusive der Konfidenzintervalle graphisch dargestellt werden [7]. Den Vorgaben des G-BA und des IQWiG folgend sollte beim Vorliegen von weniger als fünf eingeschlossenen Studien eine Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt werden [7]. Dabei kann generell eine geringe Heterogenität der Studien angenommen werden, sofern das Design der Studien, die meta-analytisch zusammengefasst werden, (möglichst) identisch ist.

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Methodik der in diesem Dossier dargestellten Meta-Analyse

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet werden die beiden 24-wöchigen multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zur Nutzenbewertung herangezogen und meta-analytisch zusammengefasst. Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind dabei aufgrund ihrer identischen Fragestellung, der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Intervention sowie der Vergleichstherapie, der erhobenen Endpunkte und des Studiendesigns für eine Zusammenfassung ihrer Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse geeignet (für Details zu Studiendesign und Patientencharakteristika siehe Anhang 4-E sowie Abschnitt 4.3.1.2).

Die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 1 wurden mittels einer einstufigen IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt zusammengefasst.

Im Rahmen der für die Meta-Analyse durchgeführten Responder-Analysen wurde zur Berechnung des *Odds Ratio* (OR) eine logistische Regression für gruppierte binomiale Daten durchgeführt. Das OR wurde dabei nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert. Das Relative Risiko (RR) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Die Risikodifferenz (RD) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Die 95 % Konfidenzintervalle (KI) wurden basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet. Der angegebene p-Wert wurde jeweils basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-(CHM-)Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

Time-to-Event-Analysen wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Für kontinuierliche Variablen wurden Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer

Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wurde über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo. Für Endpunkte, die nur zu Baseline und zu einem weiteren Zeitpunkt erhoben wurden, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Studie, Behandlung, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten durchgeführt. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Dies trifft in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für die VAS des EQ-5D-5L zu. Der EQ-VAS-Score wurde nur während der Visite zu Woche 0 sowie während der Visite zu Woche 24 erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1).

In LIBERTY 1 wurde bei neun Patientinnen und in LIBERTY 2 bei 16 Patientinnen ein falscher Stratifizierungsfaktor für das MBL-Ausgangsvolumen (Kategorie: < 225 ml, ≥ 225 ml) in das IWRS eingegeben, der sich von dem im eCRF dokumentierten, korrekten Stratifizierungsfaktor unterschied. Der Anteil der Fehlklassifizierung betrug 2,3 % bzw. 4,2 % in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Im CSR von LIBERTY 1 wurden die Endpunkte basierend auf dem im eCRF dokumentierten Stratifizierungsfaktor berechnet, in LIBERTY 2 wurden die im CSR aufgeführten Analysen basierend auf dem Stratifizierungsfaktor für das MBL-Ausgangsvolumen des IWRS berechnet (Kategorie: < 225 ml, ≥ 225 ml). Für die interne Konsistenz der dargestellten Analysen in diesem Dossier, sowohl auf Ebene der Einzelstudien sowie auf Ebene der Meta-Analyse, wurden diese basierend auf dem im eCRF dokumentierten, korrekten Stratifizierungsfaktor für das MBL-Ausgangsvolumen berechnet. Zusätzlich wurde in diesem Dossier unter Verwendung des im IWRS aufgezeichneten Stratifizierungsfaktors für das MBL-Ausgangsvolumen auch eine Sensitivitätsanalyse auf Ebene der Einzelstudien für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ berechnet (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.1b).

Gemäß SAP der beiden Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde, wenn in einem Stratum weniger als 15 Patientinnen enthalten waren (zwei Strata mit jeweils zwei Ebenen), nur der Stratifizierungsfaktor MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berücksichtigt und nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert. So wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.

Die Analysen der Numerischen Rating-Skala (NRS) wurden gemäß CSR ausschließlich nach MBL-Ausgangsvolumen, aber nicht nach Region stratifiziert.

Im Zuge der meta-analytischen Zusammenfassung der identifizierten Studien soll den Anforderungen des G-BA und des IQWiG (Methodenpapier Version 6.0) entsprechend auch die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilt werden: Um das Ausmaß der Heterogenität zu bestimmen, soll das Heterogenitätsmaß I^2 berechnet werden [7]. Dabei erlaubt I^2 wie im

Methodenpapier (Version 6.0) des IQWiG ausgeführt, eine grobe Einschätzung der Heterogenität in die folgenden Kategorien: Wahrscheinlich unbedeutend [0 bis 40 %], mittelmäßig [30 bis 60 %], substanziell [50 bis 90 %] und erheblich [75 bis 100 %] [55]. Außerdem muss ein Heterogenitätstest basierend auf der Cochran's Q-Teststatistik durchgeführt werden: Bei einem p-Wert ≥ 0,05 ist von einer nicht bedeutsamen Heterogenität der Studienergebnisse auszugehen. Bei einem p-Wert < 0,05 ist von einem Vorliegen einer bedeutsamen Heterogenität auszugehen; in diesem Fall soll keine meta-analytischen Zusammenfassung erfolgen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch" und „niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die im *Clinical Study Report* (CSR) der beiden 24-wöchigen multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellten bzw. *post-hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind im Folgenden aufgeschlüsselt nach Endpunkten aufgeführt:

Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens

Für alle Auswertungen auf Grundlage des zusammengesetzten Endpunkts „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben, gemessen anhand der alkalische Hämatin-Methode" wurden gemäß den Vorgaben des G-BA und des IQWiG Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten durchgeführt. Diese werden im Folgenden nicht gesondert aufgeführt. Darüber hinaus wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen, welches im *Interactive Voice and Web Response System* (IWRS) festgehalten wurde. (In LIBERTY 1 wurde bei neun Patientinnen und in LIBERTY 2 bei 16 Patientinnen ein falscher Stratifizierungsfaktor für das MBL-Ausgangsvolumen [< 225 ml, ≥ 225 ml]

in das IWRS eingegeben, der sich von dem im eCRF dokumentierten Stratifizierungsfaktor unterschied. Obwohl der Anteil der Fehlklassifizierung nur 2,3 % betrug, wurde nach der Entblindung der Studiendaten unter Verwendung des im IWRS aufgezeichneten Stratifizierungsfaktors die hier aufgeführte Sensitivitätsanalyse berechnet. Zur Berechnung der Hauptanalyse wurde hingegen die im eCRF festgehaltene Kategorie des MBL-Ausgangsvolumen [< 225 ml, ≥ 225 ml] verwendet.)

- *Post-hoc* definierte Analyse (deskriptive Darstellung): Dauerhafte Responder-Rate, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte zum Erreichen einer Amenorrhoe

Der folgende Endpunkt wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse deskriptiv im Dossier dargestellt:

- *Post-hoc* definierte Analyse: Patientinnen mit einer dauerhaften Amenorrhoe

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte zur Reduktion des MBL-Volumens

Zusätzlich zur Darstellung der prozentualen Reduktion des MBL-Volumens wird auch die absolute Reduktion des MBL-Volumens auf Ebene der Einzelstudien dargestellt:

- Absolute Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte zur numerischen Rating-Skala (NRS)

Für die folgenden Endpunkte zur numerischen Rating-Skala (NRS) wurden *post-hoc* Sensitivitätsanalysen basierend auf der gesamten mITT-Population ergänzend zur Darstellung der Ergebnisse im CSR basierend auf der *Pain Evaluable Population* berechnet:

- Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)
- Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)

Sensitivitätsanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Post-hoc definierte Sensitivitätsanalysen des UFS-QoL-Fragebogens

Gemäß der vom IQWiG vorgeschlagenen Operationalisierung der Symptomschwere, erfasst mittels des UFS-QoL-Fragebogens, wurde für die BPD-Skala ergänzend zur im CSR dargestellten Auswertung auch eine Responder-Analyse mit einer MID von 25 Punkten durchgeführt [41]. Diese vom IQWiG vorgeschlagene MID wurde auch für die *Revised Activities*-Skala herangezogen. Diese Responder-Analyse wurde ebenfalls ergänzend zu der im CSR dargestellten Auswertung *post-hoc* berechnet:

- Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion von mindestens 25 Punkten in der UFS-QoL BPD-Skala
- Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von mindestens 25 Punkten in der UFS-QoL *Revised Activities*-Skala

Sensitivitätsanalysen für Sicherheitsendpunkte

Gemäß den Anforderungen des G-BA werden im vorliegenden Dossier Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der UE, der schweren UE, sowie der SUE dargestellt. Dabei wurden sowohl die Änderung des MBL-Volumens als auch der durch die Uterusmyome verursachte Schmerz von den Analysen ausgeschlossen, da diese Ereignisse bereits im Rahmen der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben und berichtet wurden. Außerdem wurden Uterusmyome selbst für diese Analysen nicht berücksichtigt. Daher wurden für die Sensitivitätsanalysen die hier aufgelisteten PT von den Analysen ausgeschlossen:

- Polymenorrhoe
- Menorrhagie
- Menstruation unregelmäßig
- Metrorrhagie
- Vaginale Blutung
- Anämie
- Eisenmangelanämie
- Beckenschmerz
- Uterusschmerz
- Abdominalschmerz
- Schmerzen Unterbauch
- Abdominaler Druckschmerz
- Bauch aufgetrieben
- Rückenschmerzen
- Leistenschmerzen
- Dysmenorrhoe
- Uterusleiomyom
- Diarrhoe
- Uterine Ausstoßung eines Myoms
- Paramethropathia spastica
- Obstipation
- Pollakisurie
- Harndrang

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Präspezifizierte und *post-hoc* berechnete Subgruppenanalysen

Das Geschlecht wurde in der hier vorliegenden Indikation Uterusmyom nicht berücksichtigt, da ausschließlich Frauen von dieser Erkrankung betroffen sind und männliche Personen daher generell nicht in Studien in diesem Anwendungsgebiet eingeschlossen werden.

Für dieses Dossier wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt, dabei waren alle hier gelisteten Subgruppen abgesehen von der Subgruppe „Region II“ präspezifiziert:

- Alter (< 40 Jahre / ≥ 40 Jahre)

  Begründung der Wahl des Trennpunktes:
  Dieser Trennpunkt wurde gewählt, da die Prävalenz von Uterusmyomen wie verschiedene Studien zeigen, ab 40 Jahren stark ansteigt [56-58].

- *Body Mass Index* (BMI, kg/m²) (< 30 / ≥ 30)

  Begründung der Wahl des Trennpunktes:
  Ab einem BMI von 30 kg/m² gelten Personen gemäß der Klassifizierung der *World Health Organization* (WHO) als adipös. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass mit einer Zunahme des BMI auch das Risiko an Uterusmyomen zu erkranken, steigt [59-61].

- Ethnie (schwarz bzw. afroamerikanisch / weiß / asiatisch / andere)
- Ethnizität (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / nicht hispanisch bzw. lateinamerikanisch)

Aufgrund von meist zu geringen Patientenzahlen pro Studienzentrum bzw. pro Land sollen die Faktoren Zentrums- und Ländereffekte im hier vorliegenden Dossier auf Basis der Subgruppen Region I bzw. Region II operationalisiert werden. Region II wurde *post-hoc* ergänzt, um potenzielle Effektmodifikationen zu untersuchen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten:

- Region I (Nordamerika / Rest der Welt)
- Region II (Europa / Rest der Welt)
- Krankheitsschwere:
  - Uterusvolumen (< 300 cm^3 / ≥ 300 cm^3)

    Begründung der Wahl des Trennpunktes:
    Als weiteres Maß zur Einschätzung der Krankheitsschwere wurde das Uterusvolumen herangezogen. Es ist davon auszugehen, dass das Uterusvolumen mit der Schwere der Symptomatik korreliert. Außerdem gilt, dass bis zu einem Uterusvolumen von unter 300 cm^3 eine vaginale Hysterektomie gut durchführbar ist [62].

  - NRS für Schmerzen (< 4 / ≥ 4)

    Begründung der Wahl des Trennpunktes: Bei der Verwendung der numerischen Rating-Skala für Schmerzen entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz und Werte zwischen 1 und 3 werden als leichter Schmerz eingestuft. Werte zwischen 4 und 6 werden als moderater und zwischen 7 und 10 als schwerwiegender Schmerz eingestuft [40]. Die hier gewählte Unterteilung von < 4 / ≥ 4 wurde gewählt, um zu überprüfen, ob eine Effektmodifikation abhängig von der Ausprägung der durch Uterusmyomen verursachten Schmerzen besteht.

- MBL-Volumen (< 225 ml / ≥ 225 ml)

  Begründung der Wahl des Trennpunktes:
  Basierend auf den in verschiedenen Studien im Anwendungsgebiet Uterusmyom erhobenen Daten zum MBL-Volumen ergibt sich, dass das mittlere MBL-Volumen von Patientinnen mit Uterusmyomen ungefähr 225 ml beträgt [63-65]. Dieser Trennpunkt wurde gewählt, um zu überprüfen, ob eine Effektmodifikation abhängig von der Ausprägung des MBL-Volumens besteht.

Methodik der Subgruppenanalysen

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Subgruppenanalysen für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Meta-Analyse durchgeführt. In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren Subgruppen-Analysen nur für den primären Endpunkt spezifiziert. Alle hier genannten Subgruppen wurden für die Subgruppenanalyse berücksichtigt, fehlende Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. Den in Abschnitt 4.3.1.3.2 genannten Kriterien folgend wurden die angegebenen Grenzwerte hinsichtlich der Patientenzahl sowie der Ereignisanzahl auf Ebene der meta-analytischen Zusammenfassung angewendet.

Subgruppenanalysen für die UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE) wurden gemäß den Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 nach SOC und PT nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der UE-Gesamtraten nach SOC und PT auf Ebene der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt zeigten.

Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse *post-hoc* ein Interaktions-p-Wert berechnet. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt ein Test dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert < 0,05 ist. In diesem Fall kann eine Effektmodifikation vorliegen, die Ergebnisse werden dann in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Dagegen gilt bei einem p-Wert ≥ 0,05 die Effektmodifikation für die entsprechende Subgruppe als nicht belegt, in diesem Fall werden die Subgruppenanalysen in Modul 4 in Anhang 4-G abgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie werden die direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 herangezogen, die gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV jeweils der Evidenzstufe Ib entsprechen. Darüber hinaus wird im Rahmen dieses Dossiers deren meta-analytische Zusammenfassung dargestellt. Somit erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis dieser Studien sowie ihrer meta-analytische Zusammenfassung. Auf die Vorlage von indirekten Vergleichen wird daher verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TAK-385/CCT-001	supportiv	nein	abgeschlossen	12 Wochen	• Relugolix 10 mg Tablette (einmal täglich) • Relugolix 20 mg Tablette (einmal täglich) • Relugolix 40 mg Tablette (einmal täglich) • Relugolix Placebo Tablette (einmal täglich)
TAK-385/CCT-002	supportiv	nein	abgeschlossen	24 Wochen	• Relugolix 40 mg Tablette (einmal täglich) • Relugolix Placebo Tablette (einmal täglich) • Leuprorelin 1,88 mg oder 3,75 mg Injektion (alle vier Wochen) • Leuprorelin Placebo Injektion (alle vier Wochen)
TAK-385-3008	supportiv	nein	abgeschlossen	12 Wochen	• Relugolix 40 mg Tablette (einmal täglich) • Relugolix Placebo-Tablette (einmal täglich)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LIBERTY 1 (MVT-601-3001)	ja	nein	abgeschlossen	24 Wochen	• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen; • Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen; • Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.
LIBERTY 2 (MVT-601-3002)	ja	nein	abgeschlossen	24 Wochen	• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen; • Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen; • Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.

MVT-601-035	nein	nein	laufend	52 Wochen	• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen; • Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.

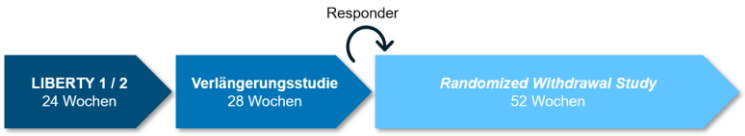
Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-10 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus zum 27.07.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TAK-385/CCT-001	• **Ausschlussgrund A2 (Intervention):** In der Studie wurde Relugolix 40 mg als Monotherapie eingenommen. Dies entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung gilt für die Relugolix-Kombinationstherapie bestehend aus Relugolix, E2 und NETA. Außerdem wurden Dosierungen von 10 mg und 20 mg Relugolix getestet, diese Dosierungen entsprechen nicht der Zulassung. • **Ausschlussgrund A7 (Behandlungsdauer):** Die Studiendauer beträgt nur 12 Wochen statt der Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
TAK-385/CCT-002	• **Ausschlussgrund A2 (Intervention):** In der Studie wurde Relugolix 40 mg als Monotherapie getestet. Dies entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung gilt für die Relugolix-Kombinationstherapie bestehend aus Relugolix, E2 und NETA.
TAK-385-3008	• **Ausschlussgrund A2 (Intervention):** In der Studie wurde Relugolix 40 mg als Monotherapie eingenommen. Dies entspricht nicht der Zulassung. Die Zulassung gilt für die Relugolix-Kombinationstherapie bestehend aus Relugolix, E2 und NETA. • **Ausschlussgrund A7 (Behandlungsdauer):** Die Studiendauer beträgt nur 12 Wochen statt der Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

MVT-601-035	• **Ausschlussgrund A6 (Publikationstyp):** Es liegt bisher noch kein CSR vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist. • **Weitere Anmerkungen:** Die Studie berücksichtig ausschließlich Patientinnen, die bereits die Relugolix-Kombinationstherapie erhalten haben und liefert keine Erkenntnisse für die in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung, die lautet: *„Welchen Zusatznutzen hat die Relugolix-Kombinationstherapie zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?“* Bei der Studie MVT-601-035 (n = 229) handelt es sich um eine *Randomized Withdrawal Study* (RWS). Es wurden in diese Studie Patientinnen eingeschlossen, die zuvor an den Studien LIBERTY 1 (MVT-601-3001, n = 388) oder LIBERTY 2 (MVT-601-3002, n = 382) sowie an der Verlängerungsstudie (MVT-6001-3003, LIBERTY EXTENSION; einarmige Open-Label-Studie, n = 477) teilgenommen haben. Da in die RWS nur Patientinnen eingeschlossen wurden, die zuvor in der Verlängerungsstudie als Responder gewertet wurden (Abbildung 4-1), wurden nur circa 30 % der Patientinnen, die ursprünglich an LIBERTY 1 und LIBERTY 2 teilgenommen haben, in diese Studie eingeschlossen. Diese Studie berücksichtigt somit nur eine stark selektierte Patientenpopulation, die bereits zuvor die Relugolix-Kombinationstherapie erhielt und darauf ansprach. Die Studie ist daher nicht geeignet, um Aussagen zu den Therapieeffekten bei Patientinnen abzuleiten, die erstmals die Relugolix-Kombinationstherapie einnehmen.  Abbildung 4-1: Einschluss der MVT-6001-3003-Responder in MVT-601-035

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

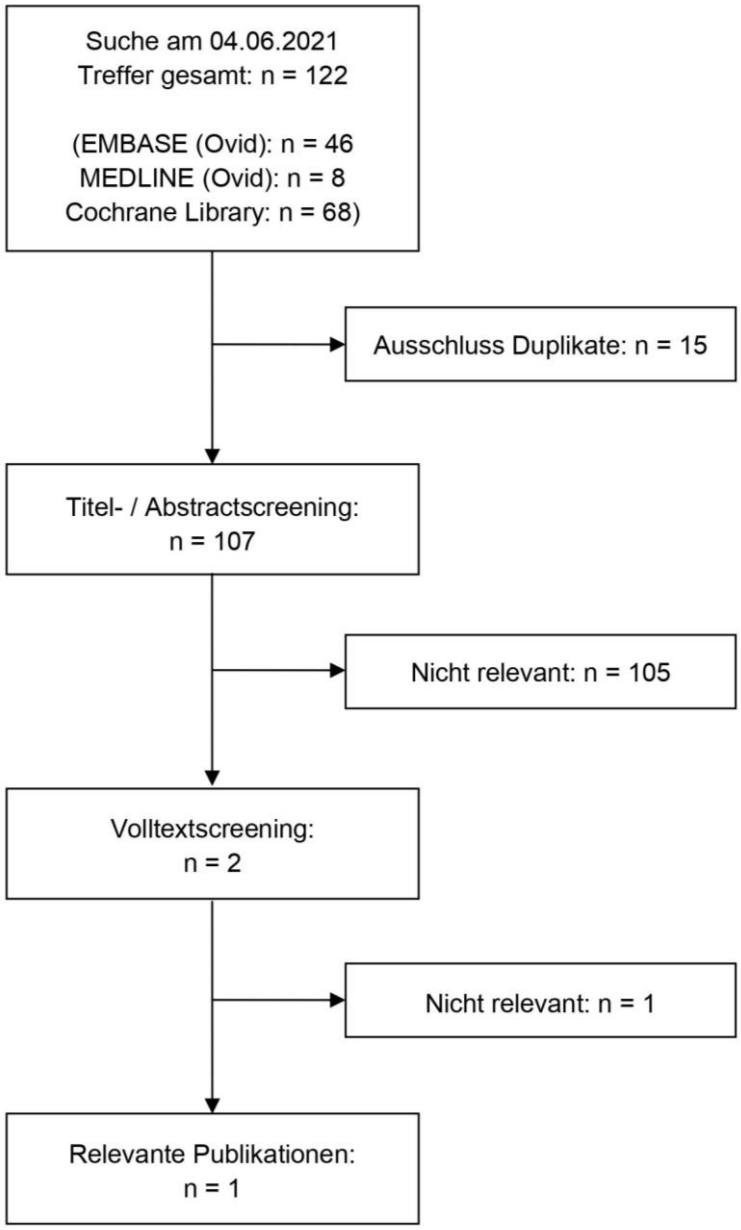


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 04.06.2021 wurde eine bibliographische Literaturrecherche für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie durchgeführt. Die für die jeweiligen Datenbanken angepasste Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Es wurden insgesamt 122 Treffer identifiziert. Hiervon wurden 15 Treffer ausgeschlossen, da es sich bei ihnen um Dubletten handelte. Von den verbliebenen 107 Publikationen wurden 105 Publikationen mittels Titel- und Abstractscreening auf Basis der prädefinierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien ausgeschlossen (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3). Eine Publikation wurden nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossen [66]. Insgesamt wurde somit 1 relevanter Treffer identifiziert (Abbildung 4-2). Dabei handelt es sich um die Publikation der pivotalen Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 [67].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
LIBERTY 1	• clinicaltrials.gov NCT03049735 [68] • EU-CTR 2016-003727-27 [69] • WHO ICTRP NCT03049735 [70]	ja	ja	abgeschlossen
LIBERTY 2	• clinicaltrials.gov NCT03103087 [71] • EudraCT 2016-005113-50 [72] • WHO ICTRP NCT03103087 [73]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie in Studienregistern wurde am 04.06.2021 durchgeführt. Die jeweilige Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO war zur Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig, deswegen wurde die neue, cloud-basierte Datenbank (https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx) der WHO für die Suche genutzt.

Für die in diesem Anwendungsgebiet relevanten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden bei der am 04.06.2021 durchgeführten Suche auf dem Suchportal der EMA keine relevanten Einträge gefunden. Bei einer ebenfalls am 04.06.2021 durchgeführten Suche in der AMIce-Datenbank wurden keine Informationen zu den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 identifiziert.

Die Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO war zur Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig, deswegen wurde die neue, cloud-basierte Datenbank (https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx) der WHO für die Suche genutzt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
LIBERTY 1	-	-	-	-
LIBERTY 2	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-13 geben den Stand vom 04.06.2021 wieder. Es konnten keine relevanten Treffer zu den bereits identifizierten Studien identifiziert werden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
LIBERTY 1	ja	nein	ja	ja [74]	ja [68-70]	ja [67]
LIBERTY 2	ja	nein	ja	ja [75]	ja [71-73]	ja [67]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
LIBERTY 1	Phase III (RCT), doppelblind, parallel, international, randomisiert, placebokontrolliert	Erwachsene Frauen zwischen 18 und 50 Jahren mit mittleren bis starken Symptomen (Hypermenorrhoe) von Uterusmyomen, deren Diagnose durch einen transvaginalen Ultraschall während des Screening-Zeitraums durch eine zentrale Auslesestelle bestätigt wurde.	• Relugolix + E2 / NETA (Relugolix-Kombinations-therapie): N = 128 • Relugolix + verzögert E2 / NETA: N = 132[a] • Placebo: N = 128	***Screening:*** Das Screening umfasste bis zu 13 Wochen mit insgesamt bis zu 4 Visiten. ***Behandlungsphase:*** Die randomisierte Behandlungsphase umfasst insgesamt 24 Wochen. Die Baseline-Visite fand an Tag 1 statt, gefolgt von Visiten zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24.	Multizentrisch: USA, Brasilien, Italien, Polen, Südafrika und Vereinigtes Königreich. 3/2017 – 04/2019	**Primärer Endpunkt:** • Anteil der Patientinnen, die eine Normalisierung des MBL-Volumens in den letzten 35 Behandlungs-tagen erreichten **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte** • Reduktion des MBL-Volumens • Erreichen einer Amenorrhoe • Numerische Rating-Skala für Schmerzen • UFS-QoL-Fragebogen • EQ-5D-5L VAS **Sicherheits-endpunkte**

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Follow-Up-Phase: Umfasst eine Visite circa 30 Tage (-3 bis +10 Tage) nach Abschluss der Behandlungsphase. Alternativ konnten Patientinnen nach Abschluss der Behandlungsphase direkt an der einarmigen Verlängerungsstudie (LIBERTY EXTENSION, MVT-601-3003) teilnehmen.		• UE, differenziert nach Schweregrad • Schwerwiegende UE • Therapieabbrüche aufgrund von UE Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Knochen-gesundheit, Leber-erkrankungen, Stoffwechsel-störungen, Vasomotorische Symptome, Stimmungs-schwankungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
LIBERTY 2	Phase III (RCT), doppelblind, parallel, international, randomisiert, placebokontrolliert	Erwachsene Frauen zwischen 18 und 50 Jahren mit mittleren bis starken Symptomen (Hypermenorrhoe) von Uterusmyomen, deren Diagnose durch einen transvaginalen Ultraschall während des Screening-Zeitraums durch eine zentrale Auslesestelle bestätigt wurde.	• Relugolix + E2 / NETA (Relugolix-Kombinations-therapie): N = 125 • Relugolix + verzögert E2 / NETA: N = 127[a] • Placebo: N = 129	***Screening:*** Das Screening umfasste bis zu 13 Wochen mit insgesamt bis zu 4 Visiten. ***Behandlungsphase:*** Die randomisierte Behandlungsphase umfasst insgesamt 24 Wochen. Die Baseline-Visite fand an Tag 1 statt, gefolgt von Visiten zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24.	Multizentrisch: USA, Brasilien, Polen, Südafrika, Belgien, Chile, Ungarn, Tschechische Republik 5/2017 – 07/2019	**Primärer Endpunkt:** • Anteil der Patientinnen, die eine Normalisierung des MBL-Volumens in den letzten 35 Behandlungs-tagen erreichten **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte** • Reduktion des MBL-Volumens • Erreichen einer Amenorrhoe • Numerische Rating-Skala für Schmerzen • UFS-QoL-Fragebogen • EQ-5D-5L VAS **Sicherheits-endpunkte**

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Follow-Up-Phase: Umfasst eine Visite circa 30 Tage (-3 bis +10 Tage) nach Abschluss der Behandlungsphase. Alternativ konnten Patientinnen nach Abschluss der Behandlungsphase direkt an der einarmigen Verlängerungsstudie (LIBERTY EXTENSION, MVT-601-3003) teilnehmen.		• UE, differenziert nach Schweregrad • Schwerwiegende UE • Therapieabbrüche aufgrund von UE Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Knochen-gesundheit, Leber-erkrankungen, Stoffwechsel-störungen, Vasomotorische Symptome, Stimmungs-schwankungen
a: Die Dosierung in diesem Studienarm entspricht nicht den Angaben in der SmPC, daher werden die Ergebnisse dieses Studienarms nicht im Dossier dargestellt.						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relugolix-Kombinationstherapie**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
LIBERTY 1 / LIBERTY 2	Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg, orale Einnahme, einmal täglich	Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen, orale Einnahme, einmal täglich	Bedarfsmedikation (in beiden Studienarmen erlaubt: • Analgetika zur Behandlung der durch Uterusmyome-assoziierten Schmerzen: o Erstlinientherapie: Ibuprofen o Zweitlinientherapie: Andere nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR) außer Ibuprofen oder Paracetamol o Drittlinientherapie: Opioide oder Opioid-Paracetamol-Kombinationen o Viertlinientherapie: Nach Ermessen des Prüfarztes • Eisensupplementation bei Eisenmangelanämie • Substitution von Calcium • Substitution von Vitamin D

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**	
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)	Placebo (N = 127)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 125)	Placebo (N = 129)
Alter [Jahre]				
MW (SD)	42,5 (4,99)	42,2 (5,70)	42,4 (5,38)	41,8 (5,26)
Median	42,5	43,0	43,0	42,0
Min; Max	28; 51	28; 51	26; 51	25; 51
Altersgruppen I [n (%)]				
< 40 Jahre	30 (23,4 %)	36 (28,3 %)	32 (25,6 %)	42 (32,6 %)
≥ 40 Jahre	98 (76,6 %)	91 (71,7 %)	93 (74,4 %)	87 (67,4 %)

Altersgruppen II [n (%)]				
< 35 Jahre	9 (7,0 %)	16 (12,6 %)	9 (7,2 %)	11 (8,5 %)
35 – < 40 Jahre	21 (16,4 %)	20 (15,7 %)	23 (18,4 %)	31 (24,0 %)
40 – < 45 Jahre	50 (39,1 %)	40 (31,5 %)	46 (36,8 %)	44 (34,1 %)
≥ 45 Jahre	48 (37,5 %)	51 (40,2 %)	47 (37,6 %)	43 (33,3 %)
Ethnie [n (%)]				
Indigene Völker Amerikas/ Alaskas	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	0	1 (0,8 %)
Asiatisch	0	2 (1,6 %)	0	1 (0,8 %)
Schwarz oder afroamerikanisch	59 (46,1 %)	65 (51,2 %)	62 (49,6 %)	74 (57,4 %)
Weiß	64 (50,0 %)	56 (44,1 %)	58 (46,4 %)	49 (38,0 %)
Andere	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	3 (2,3 %)
Mehrere	1 (0,8 %)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	0
Unbekannt	0	0	3 (2,4 %)	1 (0,8 %)
Ethnizität [n (%)]				
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	34 (26,6 %)	23 (18,1 %)	18 (14,4 %)	32 (24,8 %)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	92 (71,9 %)	103 (81,1 %)	105 (84,0 %)	96 (74,4 %)
Unbekannt	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)
Region [n (%)] I				
Nordamerika	98 (76,6 %)	98 (77,2 %)	93 (74,4 %)	96 (74,4 %)
Rest der Welt	30 (23,4 %)	29 (22,8 %)	32 (25,6 %)	33 (25,6 %)
Region [n (%)] II				
Europa	23 (18,0 %)	26 (20,5 %)	18 (14,4 %)	16 (12,4 %)
Rest der Welt (inkl. Nordamerika)	105 (82,0 %)	101 (79,5 %)	107 (85,6 %)	113 (87,6 %)

Körpergröße[a] [cm]				
MW (SD)	163,41 (7,329)	165,67 (7,003)	164,77 (7,110)	163,56 (7,122)
Median	164,20	165,10	164,50	164,00
Min; Max	132,0; 183,0	142,2; 185,4	149,0; 185,0	139,7; 183,0
Gewicht [kg]				
MW (SD)	83,60 (19,093)	88,51 (20,896)	84,00 (19,516)	85,91 (21,445)
Median	80,00	85,40	82,71	84,10
Min; Max	51,7; 144,4	54,0; 153,8	45,8; 137,4	42,0; 165,5
BMI[a] [kg/m^2]				
MW (SD)	31,434 (7,6276)	32,287 (7,5276)	30,972 (6,6093)	32,055 (7,5937)
Median	30,280	31,060	31,405	30,810
Min; Max	17,01; 62,76	19,38; 54,72	17,32; 48,80	16,00; 60,06
BMI-Kategorie [n (%)]				
< 18,5 kg/m^2	1 (0,8 %)	0	1 (0,8 %)	3 (2,3 %)
18,5 – < 25 kg/m^2	24 (18,8 %)	21 (16,5 %)	25 (20,0 %)	19 (14,7 %)
25 – < 30 kg/m^2	36 (28,1 %)	33 (26,0 %)	32 (25,6 %)	39 (30,2 %)
30 – < 35 kg/m^2	35 (27,3 %)	27 (21,3 %)	38 (30,4 %)	28 (21,7 %)
35 – < 40 kg/m^2	16 (12,5 %)	29 (22,8 %)	18 (14,4 %)	22 (17,1 %)
≥ 40 kg/m^2	16 (12,5 %)	17 (13,4 %)	10 (8,0 %)	18 (14,0 %)
Unbekannt	0	0	1 (0,8 %)	0
Mittleres MBL-Volumen [ml]				
MW (SD)	239,44 (180,292)	218,76 (125,039)	246,72 (186,027)	211,75 (129,903)
Median	193,53	185,66	184,08	177,44
Min; Max	88,3; 1365,1	84,7; 754,5	88,5; 1045,5	85,5; 839,6
Mittleres MBL-Volumen in Kategorien I [n (%)]				
< 225 ml	84 (65,6 %)	85 (66,9 %)	80 (64,0 %)	86 (66,7 %)
≥ 225 ml	44 (34,4 %)	42 (33,1 %)	45 (36,0 %)	43 (33,3 %)
Mittleres MBL-Volumen in Kategorien II [n (%)]				
< 160 ml	40 (31,3 %)	46 (36,2 %)	46 (36,8 %)	55 (42,6 %)
≥ 160 ml	88 (68,8 %)	81 (63,8 %)	79 (63,2 %)	74 (57,4 %)
Volumen des Index-Uterusmyoms[b] [cm^3]				
MW (SD)	71,88 (128,070)	71,78 (123,986)	73,67 (126,679)	74,11 (123,011)
Median	24,24	27,83	29,20	31,44
Min; Max	1,5; 989,0	0,8; 1031,2	2,2; 944,0	1,3; 866,5

Volumen des Uterusmyoms [n (%)]				
< 25 cm^3	64 (50,0 %)	61 (48,0 %)	59 (47,2 %)	58 (45,0 %)
≥ 25 cm^3	63 (49,2 %)	66 (52,0 %)	66 (52,8 %)	71 (55,0 %)
Unbekannt	1 (0,8 %)	0	0	0
Uterusvolumen[b] [cm^3]				
MW (SD)	379,08 (316,843)	397,79 (324,860)	387,73 (344,021)	407,85 (402,017)
Median	265,15	293,19	274,31	295,91
Min; Max	56,6; 1580,1	65,5; 2015,1	79,4; 1907,6	58,2; 2625,0
Uterusvolumen nach Kategorien [cm^3]				
< 300 cm^3	74 (57,8 %)	64 (50,4 %)	74 (59,2 %)	65 (50,4 %)
≥ 300 cm^3	53 (41,4 %)	63 (49,6 %)	51 (40,8 %)	64 (49,6 %)
Unbekannt	1 (0,8 %)	0	0	0
Klassifizierung der Uterusmyome [n (%)]				
Subserös	30 (23,4 %)	36 (28,3 %)	20 (16,0 %)	22 (17,1 %)
Intramural	67 (52,3 %)	70 (55,1 %)	48 (38,4 %)	60 (46,5 %)
Submukös	25 (19,5 %)	25 (19,7 %)	21 (16,8 %)	18 (14,0 %)
Unbekannt	54 (42,2 %)	50 (39,4 %)	65 (52,0 %)	56 (43,4 %)
Vorherige Eingriff aufgrund von Uterusmyomen [n (%)]				
Ja	20 (15,6 %)	13 (10,2 %)	11 (8,8 %)	11 (8,5 %)
Nein	108 (84,4 %)	114 (89,8 %)	114 (91,2 %)	118 (91,5 %)
Krankheitsdauer der Uterusmyome [n (%)]				
< 1 Jahr	32 (25,0 %)	30 (23,6 %)	31 (24,8 %)	30 (23,3 %)
≥ 1 – < 3 Jahre	34 (26,6 %)	21 (16,5 %)	27 (21,6 %)	29 (22,5 %)
≥ 3 – < 5 Jahre	19 (14,8 %)	21 (16,5 %)	19 (15,2 %)	16 (12,4 %)
≥ 5 – < 10 Jahre	20 (15,6 %)	27 (21,3 %)	26 (20,8 %)	22 (17,1 %)
≥ 10 Jahre	23 (18,0 %)	26 (20,5 %)	22 (17,6 %)	30 (23,3 %)
Unbekannt	0	2 (1,6 %)	0	2 (1,6 %)
Hämoglobinwert [g/dL]				
MW (SD)	11,24 (1,563)	11,40 (1,357)	11,34 (1,459)	11,05 (1,574)
Median	11,25	11,30	11,40	10,90
Min; Max	7,3; 14,9	8,0; 14,6	7,9; 15,0	7,3; 14,6
Hämoglobinwert-Kategorien [n (%)]				
< 8 g/dL	2 (1,6 %)	0	1 (0,8 %)	5 (3,9 %)
≥ 8 – < 10,5 g/dL	39 (30,5 %)	28 (22,0 %)	38 (30,4 %)	41 (31,8 %)

≥ 10,5 – < 12 g/dL	39 (30,5 %)	56 (44,1 %)	40 (32,0 %)	48 (37,2 %)
≥ 12 g/dL	48 (37,5 %)	43 (33,9 %)	46 (36,8 %)	35 (27,1 %)
Knochenmineraldichte L1 – L4 [g/cm^2]				
MW (SD)	1,164 (0,1657)	1,230 (0,1665)	1,222 (0,1692)	1,240 (0,1619)
Median	1,153	1,200	1,197	1,229
Min; Max	0,81; 1,57	0,85; 1,82	0,85; 1,75	0,89; 1,98
Knochenmineraldichte Hüfte [g/cm^2]				
MW (SD)	1,034 (0,1464)	1,069 (0,1493)	1,062 (0,1434)	1,067 (0,1297)
Median	1,023	1,051	1,069	1,064
Min; Max	0,69; 1,52	0,79; 1,56	0,74; 1,39	0,76; 1,38
Knochenmineraldichte Oberschenkelhalsknochen [g/cm^2]				
MW (SD)	0,952 (0,1607)	0,996 (0,1741)	0,989 (0,1560)	0,996 (0,1513)
Median	0,934	0,970	0,983	0,983
Min; Max	0,62; 1,41	0,59; 1,43	0,65; 1,39	0,63; 1,49
UFS-QoL BPD-Skala[c, d]				
MW (SD)	66,80 (22,083)	71,40 (21,274)	70,66 (20,811)	70,01 (20,259)
Median	66,70	75,00	75,00	75,00
Min; Max	0,0; 100,0	8,3; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0
UFS-QoL BPD-Skala in Kategorien [n (%)]				
0 – < 25	4 (3,1 %)	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)
25 – < 50	18 (14,1 %)	16 (12,6 %)	13 (10,4 %)	12 (9,3 %)
50 – < 75	50 (39,1 %)	39 (30,7 %)	41 (32,8 %)	46 (35,7 %)
75 – 100	54 (42,2 %)	70 (55,1 %)	67 (53,6 %)	67 (51,9 %)
Unbekannt	2 (1,6 %)	0	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)
PGA für Uterusmyom-bezogene Funktion [n (%)]				
Überhaupt keine Einschränkung	10 (7,8 %)	7 (5,5 %)	6 (4,8 %)	9 (7,0 %)
Leichte Einschränkung	19 (14,8 %)	21 (16,5 %)	15 (12,0 %)	9 (7,0 %)
Moderate Einschränkung	28 (21,9 %)	26 (20,5 %)	38 (30,4 %)	42 (32,6 %)
Deutliche Einschränkung	34 (26,6 %)	34 (26,8 %)	36 (28,8 %)	31 (24,0 %)

Hochgradige Einschränkung	5 (3,9 %)	12 (9,4 %)	12 (9,6 %)	20 (15,5 %)
Unbekannt	32 (25,0 %)	27 (21,3 %)	18 (14,4 %)	18 (14,0 %)
PGA für Uterusmyom-assoziierte Symptome [n (%)]				
Überhaupt keine Einschränkung	0	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)	4 (3,1 %)
Leichte Einschränkung	12 (9,4 %)	10 (7,9 %)	11 (8,8 %)	7 (5,4 %)
Moderate Einschränkung	36 (28,1 %)	36 (28,3 %)	32 (25,6 %)	37 (28,7 %)
Deutliche Einschränkung	34 (26,6 %)	35 (27,6 %)	41 (32,8 %)	38 (29,5 %)
Hochgradige Einschränkung	14 (10,9 %)	17 (13,4 %)	21 (16,8 %)	25 (19,4 %)
Unbekannt	32 (25,0 %)	27 (21,3 %)	18 (14,4 %)	18 (14,0 %)
Maximaler NRS-Score für Uterusmyom-assoziierten Schmerz [n (%)]				
< 4	43 (33,6 %)	31 (24,4 %)	30 (24,0 %)	31 (24,0 %)
≥ 4	84 (65,6 %)	95 (74,8 %)	93 (74,4 %)	95 (73,6 %)
Unbekannt	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	2 (1,6 %)	3 (2,3 %)
Frühere Schwangerschaften [n (%)]				
Ja	101 (78,9 %)	103 (81,1 %)	103 (82,4 %)	108 (83,7 %)
Nein	27 (21,1 %)	24 (18,9 %)	22 (17,6 %)	21 (16,3 %)
Alkoholkonsum [n (%)]				
Nie	66 (51,6 %)	54 (42,5 %)	65 (52,0 %)	64 (49,6 %)
Moderat (2 – 6 Getränke pro Woche	61 (47,7 %)	71 (55,9 %)	57 (45,6 %)	64 (49,6 %)
Häufig (≥ 7 Getränke pro Woche	1 (0,8 %)	2 (1,6 %)	3 (2,4 %)	1 (0,8 %)
Rauchgewohnheiten [n (%)]				
Derzeitiger Raucher	21 (16,4 %)	12 (9,4 %)	24 (19,2 %)	20 (15,5 %)
Früherer Raucher	7 (5,5 %)	10 (7,9 %)	18 (14,4 %)	9 (7,0 %)

Nie	100 (78,1 %)	105 (82,7 %)	83 (66,4 %)	100 (77,5 %)

a: LIBERTY 2, Relugolix-Kombinationstherapie n = 124
b: LIBERTY 1, Relugolix-Kombinationstherapie n = 127
c: LIBERTY 1, Relugolix-Kombinationstherapie n = 126
d: LIBERTY 2, Relugolix-Kombinationstherapie n = 123, Placebo n = 127

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

4.3.1.2.1 Charakterisierung der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2

Bei den 24-wöchigen Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 handelt es sich um multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien. Aufgrund ihres identischen Studiendesigns werden die beiden Studien nachfolgend gemeinsam beschrieben. Das Hauptziel der beiden Studien war, den Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo über 24 Wochen bei starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome zu bestimmen. Neben der Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien werden im hier vorliegenden Dossier die Ergebnisse der beiden Studien auch meta-analytisch zusammengefasst.

Patientenpopulation

Insgesamt 770 Patientinnen waren in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossen. Wie aus Tabelle 4-17 hervorgeht, sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Studien miteinander vergleichbar. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in beiden Studien identisch. Neben der Diagnosestellung „Uterusmyom“ mittels vaginaler Sonographie war ein wesentliches Einschlusskriterium, dass die Patientinnen während des Screening-Zeitpunktes eine Hypermenorrhoe aufwiesen. Eine Hypermenorrhoe lag vor, wenn während des Screening-Zeitraumes das MBL-Volumen eines Zyklus ≥ 160 ml entsprach oder in zwei aufeinander folgenden Zyklen ein MBL-Volumen von ≥ 80 ml pro Zyklus gemessen wurde. Die Hypermenorrhoe stellt, wie bereits beschrieben, das häufigste durch Uterusmyome bedingte Symptom dar [9]. Neben der Hypermenorrhoe treten jedoch meist weitere Symptome wie Dysmenorrhoe und Unterbauchschmerzen auf [9]. Dies spiegelt sich auch in den jeweiligen Patientenpopulationen der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider: ein Großteil der

Patientinnen wies neben der Blutungssymptomatik auch weitere Symptome wie Schmerzen, Spannungs- oder Druckgefühl in Bauch und Becken, Müdigkeit und Erschöpfung, sowie eine erhöhte Harnfrequenz auf (siehe auch Tabelle 4-18 sowie Tabelle 4-20). Ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium der beiden Studien war, dass bei den Patientinnen keine invasiven Verfahren zur Behandlung der Uterusmyome innerhalb der nächsten sechs Monate nach deren Rekrutierung geplant sein durften.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmerinnen nahmen einmal täglich entweder eine Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg, oder eine entsprechende Placebo-Tablette sowie eine Placebo-Kapsel ein. In den Studien gab es darüber hinaus einen weiteren Behandlungsarm (siehe hierzu auch Tabelle 4-15 sowie Anhang 4-E). In diesem Studienarm erhielten die Patientinnen zunächst für 12 Wochen eine Relugolix-Monotherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel) gefolgt von weiteren 12 Wochen, in denen die Patientinnen die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg) erhielten. Dieser Studienarm wird in diesem Dossier nicht dargestellt, da die Intervention bzw. die Dosierung innerhalb der ersten 12 Wochen nicht mit den Angaben in der Fachinformation übereinstimmt [1]. Die verbliebene Studiendauer von 12 Wochen, in denen die Patientinnen die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, entspricht nicht der Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.

Außerdem war in allen Studienarmen die Einnahme von Analgetika bei Bedarf erlaubt. Zusätzlich war die Gabe einer Eisensupplementation bei einer bestehenden oder während der Studie auftretenden Eisenmangelanämie der Patientinnen gestattet. Zusätzlich konnten die Patientinnen Calcium und Vitamin D einnehmen.

Randomisierung

Die Studienteilnehmerinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:

- geografische Region: Nordamerika versus „Rest der Welt“;
- Mittleres MBL-Ausgangsvolumen, gemessen mit der alkalischen Hämatin-Methode: < 225 ml gegenüber ≥ 225 ml

Implementierung der zVT in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2

Die für die vorliegende Bewertung herangezogene zVT lautet [3]:

> *„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von Art und Schwere der Symptome sowie der Belastung der Patientin durch die Symptome unter Auswahl von:*
>
> - *abwartendem Vorgehen*
> - *einer symptomorientierten Behandlung:*

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

- *invasiven Behandlungsoptionen"*

Gemäß Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs kann auch eine Single-Komparator-Studie geeignet sein kann, um einen Zusatznutzen für eine entsprechende Teilpopulation abzuleiten [3]. Daher werden im hier vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens auch Studien herangezogen, deren Komparator nur einer der genannten Therapieoptionen der patientenindividuellen Therapie entspricht.

Aus Sicht von Gedeon Richter kommt dabei, im Rahmen der vom G-BA festgelegten zVT für die in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossenen Patientinnen nur das abwartende Vorgehen als geeignete patientenindividuellen Therapie für diese spezifische Patientenpopulation infrage. Dies wird nachfolgend erläutert.

Wie bereits erwähnt, wies ein Großteil der Patientinnen in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 neben der Blutungssymptomatik auch weitere Symptome wie Uterusmyom-bedingte Schmerzen auf. Zu Studienbeginn berichteten insgesamt 90,8 % der in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossenen Patientinnen von Uterusmyom-bedingten Schmerzen, gemessen anhand der NRS (NRS-Score ≥ 1; siehe Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Anteil der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 mit Uterusmyom-bedingten Schmerzen gemessen anhand der NRS zu Studienbeginn

	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**		**Gepoolte Daten**		
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)	Placebo (N = 127)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 125)	Placebo (N = 129)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 253)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 509)
Maximaler NRS-Score[a] zu Studienbeginn (mITT)							
< 1	13 (10,2 %)	10 (7,9 %)	11 (8,8 %)	6 (4,7 %)	24 (9,5 %)	16 (6,3 %)	40 (7,9 %)
≥ 1	114 (89,1 %)	116 (91,3 %)	112 (89,6 %)	120 (93,0 %)	226 (89,3 %)	236 (92,2 %)	462 (90,8 %)
Unbekannt	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	2 (1,6 %)	3 (2,3 %)	3 (1,2 %)	4 (1,6 %)	7 (1,4 %)

[a] Ein milder Schmerz entspricht dabei den Werten 1 bis 3, ein mäßiger Schmerz den Werten 4 bis 6 und ein starker Schmerz den Werten 7 bis 10 [40].

Zusätzlich nahmen insgesamt 66,1 % der Patientinnen in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 mindestens eine Begleitmedikation zur Behandlung ihrer Uterusmyom-bedingten Schmerzen ein (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Anteil der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 mit Begleitmedikation aufgrund von Uterusmyom-bedingten Schmerzen im Behandlungszeitraum

	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**		**Gepoolte Daten**		
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)	Placebo (N = 127)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 126)	Placebo (N = 129)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 254)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 510)
Begleitmedikation zur Behandlung von Uterusmyom-bedingten Schmerzen (*Safety Population*)							
Mindestens 1 Begleit-Medikation	80 (62,5 %)	83 (65,4 %)	87 (69,0 %)	87 (67,4 %)	167 (65,7 %)	170 (66,4 %)	337 (66,1 %)

Neben diesen Uterusmyom-bedingten Schmerzen berichteten die Patientinnen zusätzlich von weiteren Beschwerden. Diese wurden anhand des UFS-QoL-Fragebogens erfasst (Tabelle 4-20):

- Insgesamt 93,0 % der Patientinnen litten unter einem Spannungs- bzw. Druckgefühl in der Beckengegend (Frage 5 des UFS-QoL-Fragebogens; Patientinnen mit den Angaben „ein wenig“, „mäßig“, „ziemlich“ und „sehr“).
- 83,4 % der in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossenen Patientinnen berichteten von einer erhöhten Harnfrequenz während des Tages (Frage 6 des UFS-QoL-Fragebogens; Patientinnen mit den Angaben „ein wenig“, „mäßig“, „ziemlich“ und „sehr“).
- 94,5 % der Patientinnen berichteten von Fatigue (Frage 8; Patientinnen mit der Angabe „ein wenig“, „mäßig“, „ziemlich“ und „sehr“); 96,8 % der Patientinnen gaben an, sich erschöpft zu fühlen (Frage 12; Patientinnen mit den Angaben „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“); 94,8 % fühlten sich tagsüber schläfrig (Frage 17; Patientinnen mit den Angaben „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“), 93,0 % berichteten von einem Schwächegefühl (Frage 35; Patientinnen mit den Angaben „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“). Diese beschriebenen Beschwerden könnten zusätzlich auch auf eine Anämie als weiteres Symptom hinweisen.

Tabelle 4-20: Weitere Beschwerden der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu Studienbeginn, erfasst anhand spezifischer Fragen des UFS-QoL-Fragebogens

	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**		**Gepoolte Daten**		
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)	Placebo (N = 127)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 125)	Placebo (N = 129)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 253)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 509)
UFS-QoL-Fragebogen (mITT)							
Frage 5: Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend? *(„Feel Tightness or pressure in your pelvic area?”)*							
Überhaupt nicht („*Not at all*“)	10 (7,8 %)	7 (5,5 %)	11 (8,8 %)	6 (4,7 %)	21 (8,3 %)	13 (5,1 %)	30 (5,9 %)
Ein wenig („*A little bit*“)	16 (12,5 %)	13 (10,2 %)	13 (10,4 %)	14 (10,9 %)	29 (11,5 %)	27 (10,5 %)	65 (12,8 %)
Mäßig („*Some-what*“)	31 (24,2 %)	29 (22,8 %)	29 (23,2 %)	30 (23,3 %)	60 (23,7 %)	59 (23,0 %)	110 (21,6 %)
Ziemlich („*A great deal*“)	39 (30,5 %)	46 (36,2 %)	46 (36,8 %)	43 (33,3 %)	85 (33,6 %)	89 (34,8 %)	144 (28,3 %)
Sehr („*A very great deal”*)	30 (23,4 %)	32 (25,2 %)	24 (19,2 %)	34 (26,4 %)	54 (21,3 %)	66 (25,8 %)	154 (30,3 %)
Unbekannt	2 (1,6 %)	0	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	6 (1,2 %)
UFS-QoL-Fragebogen (mITT)							
Frage 6: Vermehrter Harndrang am Tag? („*Frequent urination during daytime hours?*“)							
Überhaupt nicht („*Not at all*“)	26 (20,3 %)	19 (15,0 %)	16 (12,8 %)	17 (13,2 %)	42 (16,6 %)	36 (14,1 %)	78 (15,3 %)
Ein wenig („*A little bit*“)	23 (18,0 %)	13 (10,2 %)	21 (16,8 %)	22 (17,1 %)	44 (17,4 %)	35 (13,7 %)	79 (15,5 %)
Mäßig („*Some-what*“)	37 (28,9 %)	37 (29,1 %)	32 (25,6 %)	32 (24,8 %)	69 (27,3 %)	69 (27,0 %)	138 (27,1 %)
Ziemlich („*A great deal*“)	26 (20,3%)	39 (30,7 %)	31 (24,8 %)	36 (27,9 %)	57 (22,5 %)	75 (29,3 %)	132 (25,9 %)
Sehr („*A very great deal”*)	14 (10,9 %)	19 (15,0 %)	23 (18,4 %)	20 (15,5 %)	37 (14,6 %)	39 (15,2 %)	76 (14,9 %)
Unbekannt	2 (1,6 %)	0	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	6 (1,2 %)

	LIBERTY 1		LIBERTY 2		Gepoolte Daten		
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)	Placebo (N = 127)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 125)	Placebo (N = 129)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 253)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 509)
UFS-QoL-Fragebogen (mITT)							
Frage 8: Fatigue? („*Feeling fatigued?*“)							
Überhaupt nicht („*Not at all*“)	4 (3,1 %)	2 (1,6 %)	11 (8,8 %)	5 (3,9 %)	15 (5,9 %)	7 (2,7 %)	22 (4,3 %)
Ein wenig („*A little bit*“)	12 (9,4 %)	6 (4,7 %)	13 (10,4 %)	22 (17,1 %)	25 (9,9 %)	28 (10,9 %)	53 (10,4 %)
Mäßig („*Some-what*“)	30 (23,4 %)	28 (22,0 %)	24 (19,2 %)	25 (19,4 %)	54 (21,3 %)	53 (20,7 %)	107 (21,0 %)
Ziemlich („*A great deal*“)	45 (35,2 %)	47 (37,0 %)	34 (27,2 %)	40 (31,0 %)	79 (31,2 %)	87 (34,0 %)	166 (32,6 %)
Sehr („*A very great deal”*)	35 (27,3 %)	44 (34,6 %)	41 (32,8 %)	35 (27,1 %)	76 (30,0 %)	79 (30,9 %)	155 (30,5 %)
Unbekannt	2 (1,6 %)	0	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	6 (1,2 %)
Frage 12: Erschöpfung? („*Caused you to feel tired or worn out?*”)							
Nie („*None of the time*”)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	6 (4,8 %)	1 (0,8 %)	8 (3,2 %)	2 (0,8 %)	10 (2,0 %)
Selten („*A little of the time*”)	8 (6,3 %)	4 (3,1 %)	11 (8,8 %)	6 (4,7 %)	19 (7,5 %)	10 (3,9 %)	29 (5,7 %)
Manchmal („*Some of the time*”)	30 (23,4 %)	33 (26,0 %)	27 (21,6 %)	25 (19,4 %)	57 (22,5 %)	58 (22,7 %)	115 (22,6 %)
Oft („*Most of the time*”)	44 (34,4 %)	37 (29,1 %)	34 (27,2 %)	50 (38,8 %)	78 (30,8 %)	87 (34,0 %)	165 (32,4 %)
Immer („*All of the time*”)	42 (32,8 %)	52 (40,9 %)	45 (36,0 %)	45 (34,9 %)	87 (34,4 %)	97 (37,9 %)	184 (36,1 %)
Unbekannt	2 (1,6 %)	0	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	6 (1,2 %)
Frage 17: Schläfrigkeit während des Tages? („*Caused you to feel drowsy or sleepy during the day?*”)							
Nie („*None of the time*”)	4 (3,1 %)	4 (3,1 %)	7 (5,6 %)	5 (3,9 %)	11 (4,3 %)	9 (3,5 %)	20 (3,9 %)
Selten („*A little of the time*”)	10 (7,8 %)	11 (8,7 %)	13 (10,4 %)	12 (9,3 %)	23 (9,1 %)	23 (9,0 %)	46 (9,0 %)

	LIBERTY 1		LIBERTY 2		Gepoolte Daten		
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)	Placebo (N = 127)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 125)	Placebo (N = 129)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 253)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 509)
Manchmal („*Some of the time*")	37 (28,9 %)	33 (26,0 %)	31 (24,8 %)	32 (24,8 %)	68 (26,9 %)	65 (25,4 %)	133 (26,1 %)
Oft („*Most of the time*")	44 (34,4 %)	45 (35,4 %)	33 (26,4 %)	34 (26,4 %)	77 (30,4 %)	79 (30,9 %)	156 (30,6 %)
Immer („*All of the time*")	31 (24,2 %)	34 (26,8 %)	39 (31,2 %)	44 (34,1 %)	70 (27,7 %)	78 (30,5 %)	148 (29,1 %)
Unbekannt	2 (1,6 %)	0	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	6 (1,2 %)
Frage 35: Schwächegefühl? („*Made you feel weak as if energy was drained from your body?*")							
Nie („*None of the time*")	8 (6,3 %)	6 (4,7 %)	12 (9,6 %)	4 (3,1 %)	20 (7,9 %)	10 (3,9 %)	30 (5,9 %)
Selten („*A little of the time*")	16 (12,5 %)	14 (11,0 %)	17 (13,6 %)	18 (14,0 %)	33 (13,0 %)	32 (12,5 %)	65 (12,8 %)
Manchmal („*Some of the time*")	31 (24,2 %)	26 (20,5 %)	23 (18,4 %)	30 (23,3 %)	54 (21,3 %)	56 (21,9 %)	110 (21,6 %)
Oft („*Most of the time*")	32 (25,0 %)	43 (33,9 %)	28 (22,4 %)	41 (31,8 %)	60 (23,7 %)	84 (32,8 %)	144 (28,3 %)
Immer („*All of the time*")	39 (30,5 %)	38 (29,9 %)	43 (34,4 %)	34 (26,4 %)	82 (32,4 %)	72 (28,1 %)	154 (30,3 %)
Unbekannt	2 (1,6 %)	0	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	6 (1,2 %)

Somit kommen diese Patientinnen der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2, wie in der Niederschrift des Beratungsgesprächs ausgeführt, nicht für eine symptomorientierten Behandlung mit Gestagenen infrage [3]:

> *„[…] unter Berücksichtigung der Annahme, dass Gestagene für einen (überwiegenden) Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen kontraindiziert sind, stellen Gestagene eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Patientinnen dar, für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung ausreichend ist […]"*

Die Einschränkung der Gestagene auf Patientinnen „für die eine symptomatische Behandlung der verlängerten und/oder starken Regelblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe) ausreichend ist" [3], liegt darin begründet, dass den Gestagenen eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Uterusmyome zugeschrieben wird [4]. Abhängig von der Dosis scheinen

Gestagene das Wachstum der Myome zu begünstigen. Da ein Großteil der Patientinnen neben der Hypermenorrhoe weitere Symptome, insbesondere Uterusmyom-bedingte Schmerzen sowie ein Spannungs- bzw. Druckgefühl in der Beckengegend, aufweist [9], ist die Therapie mit Gestagenen bei diesen Patientinnen daher nicht geeignet. Dies ist bei über 80 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 der Fall. Zusammenfassend ist daher für diese Patientenpopulation in den beiden Studien eine symptomorientierte Behandlung mit Gestagenen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als zVT nicht geeignet, da diese das Wachstum der Myome begünstigen und somit die bestehende Symptomatik zusätzlich verschlimmern können [4].

Ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium der beiden Studien war, dass bei den Patientinnen keine invasiven Verfahren zur Behandlung der Uterusmyome innerhalb der nächsten sechs Monate nach deren Rekrutierung geplant sein durften. Somit waren die eingeschlossenen Patientinnen mindestens zum Zeitpunkt der Studie nicht für invasive Behandlungsoptionen geeignet bzw. die Patientinnen hatten für sich die Entscheidung getroffen, dass sie (mindestens für den Zeitraum der Studie) einen medikamentösen Therapieansatz gegenüber einer invasiven Behandlungsoption bevorzugen. Diese Präferenz spiegelt sich auch in der Krankengeschichte der eingeschlossenen Patientinnen wider. Eine deutliche Mehrheit (89,2 %) der Patientinnen hatte zu Studienbeginn noch kein invasives Verfahren zur Behandlung der Uterusmyome in Anspruch genommen (Tabelle 4-21). Aus den genannten Gründen kommen die invasiven Behandlungsoptionen daher nicht für die in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingeschlossenen Patientinnen als zVT im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie infrage.

Tabelle 4-21: Patientinnen, bei denen bereits invasive Verfahren aufgrund von Uterusmyomen durchgeführt wurden

	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**		**Gepoolte Daten**		
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)	Placebo (N = 127)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 125)	Placebo (N = 129)	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 253)	Placebo (N = 256)	Gesamt (N = 509)
Invasive Verfahren aufgrund von Uterusmyomen (mITT)							
Ja	20 (15,6 %)	13 (10,2 %)	11 (8,8 %)	11 (8,5 %)	31 (12,3 %)	24 (9,4 %)	55 (10,8 %)
Nein	108 (84,4 %)	114 (89,8 %)	114 (91,2 %)	118 (91,5 %)	222 (87,7 %)	232 (90,6 %)	454 (89,2 %)

Darüber hinaus hatten nur 5,7 % der Patientinnen in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 angegeben, dass sie bereits zuvor gezielt medikamentöse Therapien wie GnRH-Agonisten zur Behandlung von Uterusmyomen erhalten haben (Tabelle 4-22). Dagegen haben 94,3 % der eingeschlossenen Patientinnen angegeben, noch keine gezielte medikamentöse Therapie zur Behandlung ihrer Uterusmyome erhalten zu haben. Somit wurden bei diesen Patientinnen noch nicht alle Therapieoptionen ausgeschöpft. Aufgrund dessen sind diese 94,3 % der Patientinnen auch nicht für eine Behandlung mit Ulipristalacetat geeignet. Ulipristalacetat sollte aufgrund des Risikos einer Leberschädigung nur als die letzte verbliebene Therapieoption im

vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft und erst nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen in Betracht gezogen werden (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1.2) [3, 5].

Tabelle 4-22: Patientinnen, die bereits eine gezielte medikamentöse Therapieoption zur Behandlung von Uterusmyomen erhalten haben

	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**		**Gepoolte Daten**		
	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 128)[a]	Placebo (N = 127)[a]	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 126)[a]	Placebo (N = 129)[a]	Relugolix-Kombinationstherapie (N = 254)[a]	Placebo (N = 256)[a]	Gesamt (N = 510)[a]
Bisherige spezifische medikamentöse Therapie von Uterusmyomen erhalten							
Ja	9 (7,0 %)	11 (8,7 %)	6 (4,8 %)	3 (2,3 %)	15 (5,9 %)	14 (5,5 %)	29 (5,7 %)
a: *Safety Population*							

Zusammenfassend ist somit im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für die eingeschlossenen Patientinnen nur das „abwartende Vorgehen“ als zVT geeignet. Dabei wurde in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 diese zVT adäquat umgesetzt: zur Überwachung des Gesundheitszustandes der Patientinnen wurden gemäß Studienprotokoll in beiden Studienarmen von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 regelmäßig Visiten zu Studienbeginn, zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 durchgeführt. Dabei wurde der Gesundheitszustand der Patientinnen vom Prüfarzt beurteilt. Es wurden unter anderem Vitalparameter erfasst, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und verschiedene Laborparameter bestimmt.

In beiden Studienarmen war außerdem die Einnahme von Analgetika je nach Bedarf im gesamten Studienverlauf erlaubt. Dabei standen den Patientinnen verschiedene Analgetika zur Verfügung:

- Erstlinientherapie: Ibuprofen
- Zweitlinientherapie: Andere nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR) abgesehen von Ibuprofen oder Paracetamol
- Drittlinientherapie: Opioide oder Opioid-Paracetamol-Kombinationen
- Viertlinientherapie: Nach Ermessen des Prüfarztes

Die Einnahme der Schmerzmittel wurde dabei im eCRF unter Angabe der jeweiligen Indikation (z. B. „Schmerzen durch Uterusmyome“), Beginn und Ende der Einnahme, sowie unter Angabe der entsprechenden Dosis und Häufigkeit der Einnahme dokumentiert.

Neben den Analgetika war in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 auch eine Eisensupplementation bei Bedarf erlaubt. Während Patientinnen mit einem Hämoglobinwert von < 8 g/dl von der Teilnahme an den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ausgeschlossen wurden, mussten Patientinnen, bei denen während des Screening-Zeitraums eine mikrozytäre Eisenmangelanämie festgestellt wurde, mit einer oralen oder parenteralen Eisensupplementation beginnen und diese für den gesamten Zeitraum der Studie fortsetzen. Eine mikrozytäre Eisenmangelanämie war dabei definiert als ein Hämoglobinwert von

≤ 10 g/dl, einem mittleren korpuskulären Volumen unterhalb des unteren Normbereichs sowie erniedrigtem Serumeisen und erniedrigtem Ferritin. Patientinnen, die bereits zum Zeitpunkt des Screenings eine Eisensupplementation erhielten, konnten diese während der Studie fortsetzen. Patientinnen, die während der Studie eine mikrozytäre Eisenmangelanämie entwickelten, erhielten ebenfalls eine oralen oder parenterale Eisensupplementation.

Des Weiteren war eine Supplementation mit Calcium und Vitamin D in beiden Studienarmen zulässig, aber nicht erforderlich.

Damit entspricht das Placebodesign der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dem „Abwartenden Vorgehen", welches als Teil der patientenindividuellen Therapie im Rahmen des Beratungsgesprächs definiert wurde [3].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 eingesetzte Studienkomparator Placebo zusammen mit der Option in beiden Studienarmen bei Schmerzen Analgetika einzunehmen sowie eine Eisensubstitution zur Behandlung einer Anämie durchzuführen, entspricht der klinischen Praxis [14].

Des Weiteren entfällt auf die Ethnie „weiß" ungefähr die Hälfte der Studienpopulation (LIBERTY 1: 47,1 %; LIBERTY 2: 42,1 %; Gepoolt: 44,6 %). Darüber hinaus wurden mehr als 90 % der eingeschlossenen Patientinnen in Studienzentren in Nordamerika (LIBERTY 1: 76,9 %; LIBERTY 2: 74,4 %; Gepoolt: 75,6 %) und Europa (LIBERTY 1: 19,2 %; LIBERTY 2: 13,4 %; Gepoolt: 16,3 %) behandelt. Da die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen folglich in Ländern behandelt wurde, in denen die allgemeine Versorgungssituation als vergleichbar zur Versorgungssituation in Deutschland eingeschätzt wird, ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Insgesamt lassen sich daher keine Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LIBERTY 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene der beiden identisch designten, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wird basierend auf dem in Anhang 4-F dargestellten Bewertungsbögen beurteilt.

Randomisierung

Bei LIBERTY 1 und LIBERTY 2 handelt es sich um randomisierte Studien. Die zentrale Randomisierung erfolgte durch ein *Interactive Web Response System* (IWRS). Die Patientinnen wurden 1 : 1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Nordamerika vs. „Rest der Welt“) und mittlerem MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml vs. ≥ 225 ml), gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, stratifiziert.

Verblindung

Alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren waren verblindet. Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren identisch in Größe, Form, und Farbe.

Berichterstattung und sonstige Aspekte

Die Analyse der Ergebnisse fand nach dem ITT-Prinzip statt. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Es wurden keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wird daher als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2
Mortalität	
	• Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst
Morbidität	
Blutungs-symptomatik	• Normalisierung des MBL-Volumens o Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreichen o Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert
	• Reduktion des MBL-Volumens
	• Erreichen einer Amenorrhoe
Schmerz	• Numerische Rating-Skala (NRS) für Schmerzen
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	• UFS-QoL-Fragebogen o UFS-QoL *Symptom Severity*-Skala o UFS-QoL *Bleeding and Pelvic Discomfort*-(BPD-)Skala o UFS-QoL *Concern*-Skala o UFS-QoL *Activities*-Skala o UFS-QoL *Revised Activities*-Skala o UFS-QoL *Energy / Mood*-Skala o UFS-QoL *Control*-Skala o UFS-QoL *Self-consciousness*-Skala o UFS-QoL *Sexual Function*-Skala o UFS-QoL Gesamt-Score
	• EQ-5D-5L *Visual Analogue Scale* (VAS)

Sicherheit
• UE, differenziert nach Schweregrad • Schwerwiegende UE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse o Knochengesundheit o Lebererkrankungen o Stoffwechselstörungen o Vasomotorische Symptome o Stimmungsschwankungen
MBL: *Menstrual Blood Loss* (Menstrueller Blutverlust); UE: Unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL: *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire*

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT LIBERTY 1 und LIBERTY 2

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Morbidität

4.3.1.3.1.1.1 Normalisierung des MBL-Volumens

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung der Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden den Patientinnen Sammlungskits mit standardisierten und validierten Monatshygieneartikeln zur Bestimmung des MBL-Volumens zur Verfügung gestellt. Die benutzten, gesammelten Monatshygieneartikel wurden im Rahmen der Visiten dann wieder von den Patientinnen abgegeben. Gleichzeitig wurden bei den Visiten auch venöse Blutproben der Patientinnen gewonnen, um diese für die Kalibrierung verwenden zu können. Außerdem füllten die Patientinnen täglich elektronische Tagebücher (*eDiaries*) aus, in denen unter anderem auch Menstruationsblutungen und die Verwendung der Monatshygieneartikel erfasst wurden. In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde das MBL-Ausgangsvolumen als das durchschnittliche MBL-Volumen aus einem oder zwei aufeinanderfolgenden Screening-Menstruationszyklen ermittelt, abhängig von dem Volumen des gemessenen Blutverlustes: Bei Patientinnen mit einem MBL-Volumen von ≥ 160 ml innerhalb eines Zyklus während des Screeningzeitraums ergab sich das MBL-Ausgangsvolumen aus der letzten Messung, die vor der ersten Einnahme der Studienmedikation durchgeführt wurde. Betrug das MBL-Volumen < 160 ml innerhalb eines Zyklus bei einer Patientin, so wurde das MBL-Ausgangsvolumen definiert als der Durchschnitt des MBL-Volumens aus den beiden Menstruationszyklen innerhalb des Screenings. Um die Sammlung aller Monatshygieneartikel zu gewährleisten, die während des letzten Menstruationszyklus im Rahmen der Studien verwendet wurden, wurde ein Intervall von bis zu 35 Tagen für die Messung des MBL-Volumens im letzten Zyklus festgelegt. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass auch bei Patientinnen, die während dem Studienverlauf weiterhin zyklische Blutungen hatten und deren natürliche Zykluslänge am oberen Ende der Spanne für die Zyklusdauer lag, das MBL-Volumen korrekt und vollständig erfasst wurde. Patientinnen, die von unregelmäßigen, nicht zyklischen Blutungen berichteten, wurden angewiesen, alle zwischen den Visiten verwendeten Monatshygieneartikel bis zu 35 Tage zu sammeln und zurückzugeben. Wenn eine Patientin in den letzten 35 Behandlungstagen keine Monatshygieneartikel zurückgegeben hatte und im eCRF eine Amenorrhoe vermerkt war, wurde ein MBL-Volumen von 0 ml dokumentiert. In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 wurden Responder definiert als Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode. Zusätzlich wird nachfolgend in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 im Rahmen einer *post-hoc* durchgeführten Analyse deskriptiv dargestellt, wie viele Patientinnen ein dauerhaftes Ansprechen zeigten. Ein dauerhaftes Ansprechen lag vor, wenn die Patientinnen ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreichten und dieser Zustand bis zu Studienende (Woche 24) bestand. **Erhebungszeitpunkt:** Die Monatshygieneartikel wurden monatlich im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 eingesammelt. Das Blutvolumen wurde dann mittels alkalischer Hämatin-Methode gemessen. **Analysepopulation:** Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation

(Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.1 sind die nachfolgend aufgeführten Analysen dargestellt:

- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben, gemessen anhand der alkalische Hämatin-Methode

  A priori definierte Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten:

  - Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode
  - Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben, gemessen anhand der alkalische Hämatin-Methode

  Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalysen basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen, welches im IWRS festgehalten wurde, dargestellt:

  - Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben, gemessen anhand der alkalische Hämatin-Methode
    Diese Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen, welches im IWRS festgehalten wurde, berechnet. In LIBERTY 1 wurde bei neun Patientinnen und in LIBERTY 2 bei 16 Patientinnen ein falscher Stratifizierungsfaktor für das MBL-Ausgangsvolumen (Kategorie: < 225 ml, ≥ 225 ml) in das IWRS eingegeben, der sich von dem im eCRF dokumentierten Stratifizierungsfaktor unterschied. Obwohl der Anteil der Fehlklassifizierung nur 2,3 % bzw. 4,2 % betrug, wird in diesem Dossier zusätzlich unter Verwendung des im IWRS aufgezeichneten Stratifizierungsfaktors die hier aufgeführte Sensitivitätsanalyse für LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berechnet. Zur Berechnung der Hauptanalyse wurde hingegen die im eCRF festgehaltene, korrekte Kategorie des MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml, ≥ 225 ml) verwendet.

Zusätzlich wird *post-hoc* deskriptiv die folgende Analyse dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.2):

- *Post-hoc* definierte Analyse: Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)

  Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten:

  - Sensitivitätsanalyse: Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml)
  - Sensitivitätsanalyse: Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.3 werden die folgenden Analysen dargestellt:

- Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert

  Post-hoc definierte Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten:

  - Zeit zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml
  - Zeit zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert

Zusätzlich wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.4 die folgende *post-hoc* durchgeführte Analyse dargestellt:

- *Post-hoc* definierte Analyse: Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)

  Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten:
  - Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)
  - Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung aller hier in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 dargestellten Endpunkte zur Normalisierung des MBL-Volumens wurde verblindet durchgeführt. Außerdem ist die Messung des MBL-Volumens mittels der alkalischen Hämatin-Methode nicht anfällig für subjektive Verzerrungen. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.1.1.1 Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-27 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 73,4 % bzw. 71,2 % der Patientinnen ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens und somit eine Normalisierung des MBL-Volumens (Tabelle 4-27). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 18,9 % bzw. 14,7 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 3,89 [2,67; 5,66], p < 0,0001 bzw. 4,77 [3,12; 7,29], p < 0,0001).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	94 (73,4)	12,20 [6,70; 22,21]	3,89 [2,67; 5,66]	0,55 [0,44; 0,65]	< 0,0001
Placebo	127	24 (18,9)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	89 (71,2)	13,95 [7,52; 25,88]	4,77 [3,12; 7,29]	0,57 [0,47; 0,67]	< 0,0001
Placebo	129	19 (14,7)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

Die primäre Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

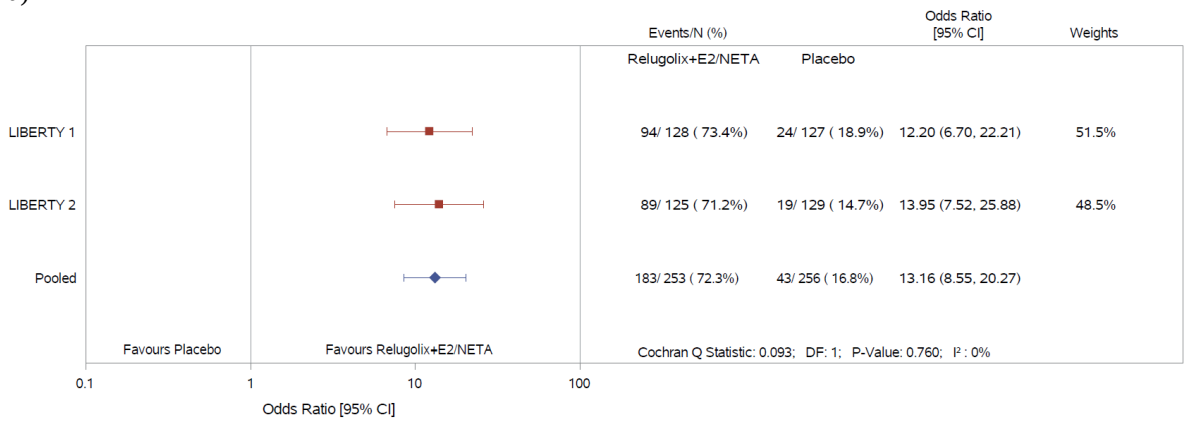
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

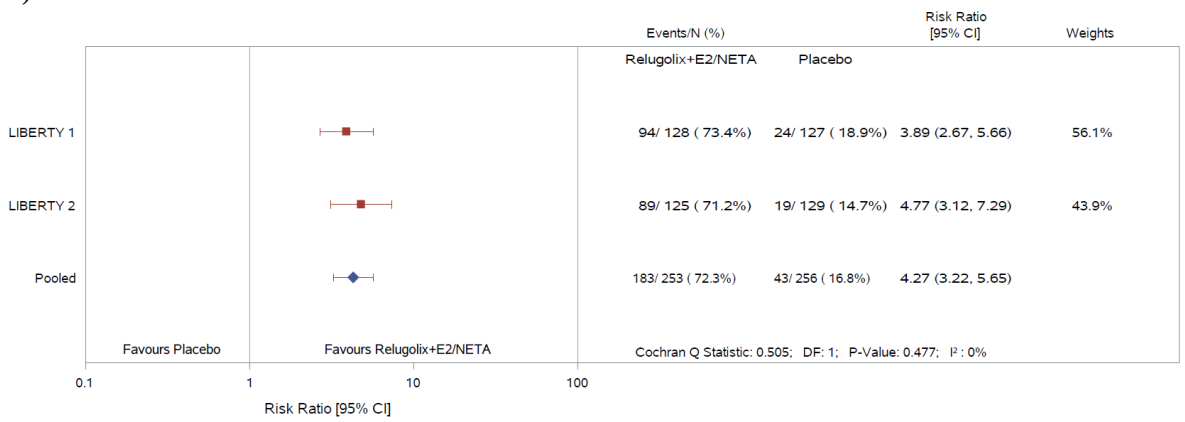
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-3 und in Tabelle 4-28 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-28 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ (RR [95 % KI]: 4,27 [3,22; 5,65], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

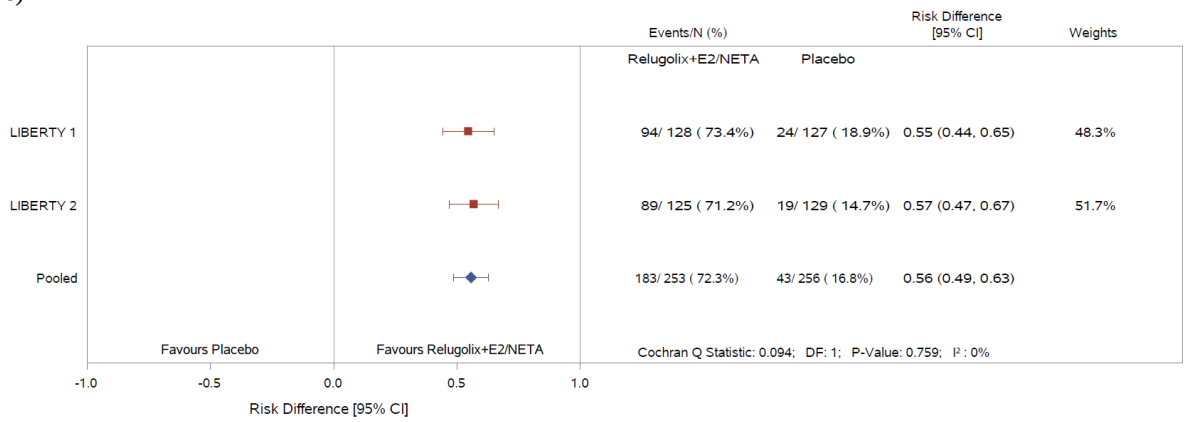


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	183 (72,3)	13,16 [8,55; 20,27]	4,27 [3,22; 5,65]	0,56 [0,49; 0,63]	< 0,0001
Placebo	256	43 (16,8)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Wie auch auf Einzelstudienebene demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben“ damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

a. Einzelkomponenten: Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml *oder* mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml oder mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben"

Im Rahmen dieser *a priori* definierten Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten des Endpunktes wurde der Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml (Tabelle 4-29) bzw. die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens (Tabelle 4-30) in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben, analysiert.

Für die Einzelkomponente „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben" zeigen sich in beiden Studien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (Tabelle 4-29). So erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 75,8 % (LIBERTY 1) bzw. 73,6 % (LIBERTY 2) der Patientinnen ein MBL-Volumen von < 80 ml; bei diesen Patientinnen bestand somit zu diesem Zeitpunkt keine Hypermenorrhoe mehr. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 26,8 % bzw. 19,4 % der Patientinnen zu. Zusammenfassend ist der Behandlungsunterschied in beiden Studien im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,84 [2,10; 3,84], p < 0,0001 bzw. 3,80 [2,64;5,46], p < 0,0001).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MBL-Volumen von < 80 ml						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	97 (75,8)	9,30 [5,19; 16,67]	2,84 [2,10; 3,84]	0,49 [0,39; 0,60]	< 0,0001
Placebo	127	34 (26,8)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	92 (73,6)	11,64 [6,43; 21,05]	3,80 [2,64; 5,46]	0,55 [0,45; 0,65]	< 0,0001
Placebo	129	25 (19,4)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

Ebenso zeigen sich in beiden Studien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für die Einzelkomponente „Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ (Tabelle 4-30): 78,9 % (LIBERTY 1) bzw. 76,8 % (LIBERTY 2) der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, erreichten mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens. Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 22,0 % bzw. 21,7 % der Patientinnen zu. Zusammenfassend ist der Behandlungsunterschied in beiden Studien auch für diese Einzelkomponente im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 3,58 [2,55; 5,02], p < 0,0001 bzw. 3,52 [2,51; 4,95], p < 0,0001).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	101 (78,9)	13,26 [7,30; 24,10]	3,58 [2,55; 5,02]	0,57 [0,47; 0,67]	< 0,0001
Placebo	127	28 (22,0)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	96 (76,8)	12,43 [6,81; 22,70]	3,52 [2,51; 4,95]	0,55 [0,45; 0,65]	< 0,0001
Placebo	129	28 (21,7)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

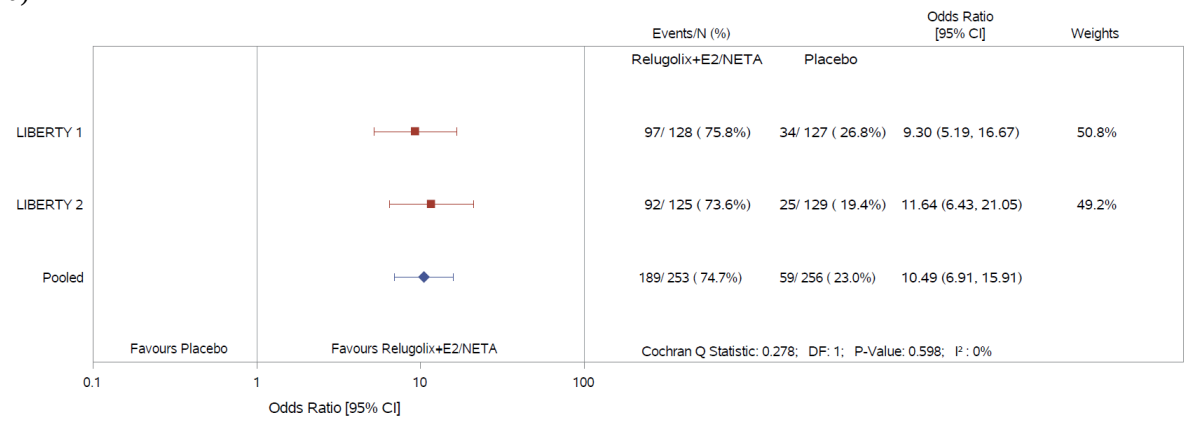
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

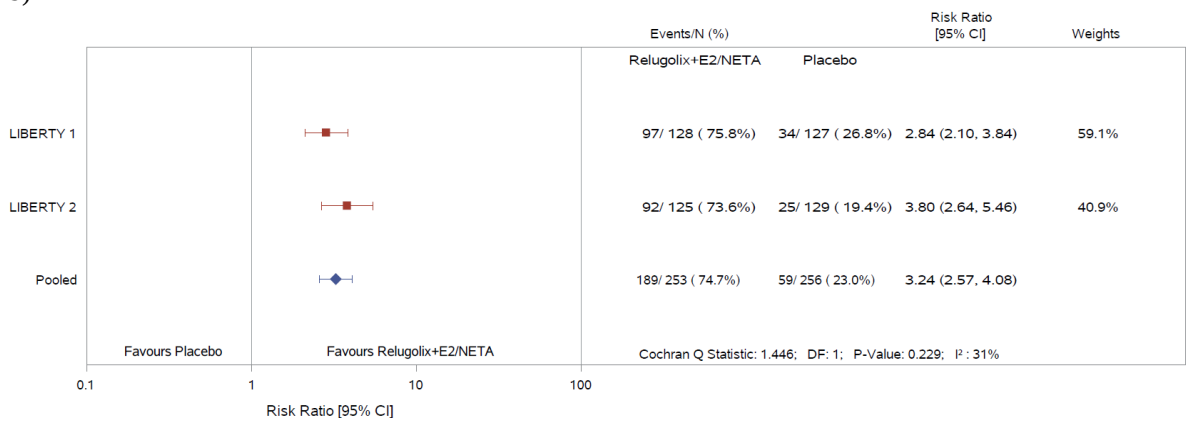
Meta-analytische Zusammenfassung der Einzelkomponenten des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

Zusätzlich wurden auch die Einzelkomponenten dieses zusammengesetzten Endpunktes meta-analytisch zusammengefasst. In Abbildung 4-4 (und in Tabelle 4-31) sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Einzelkomponente „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ dargestellt. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 31$ %). Wie in Tabelle 4-31 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für die Einzelkomponente „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ (RR [95 % KI]: 3,24 [2,57; 4,08]; $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

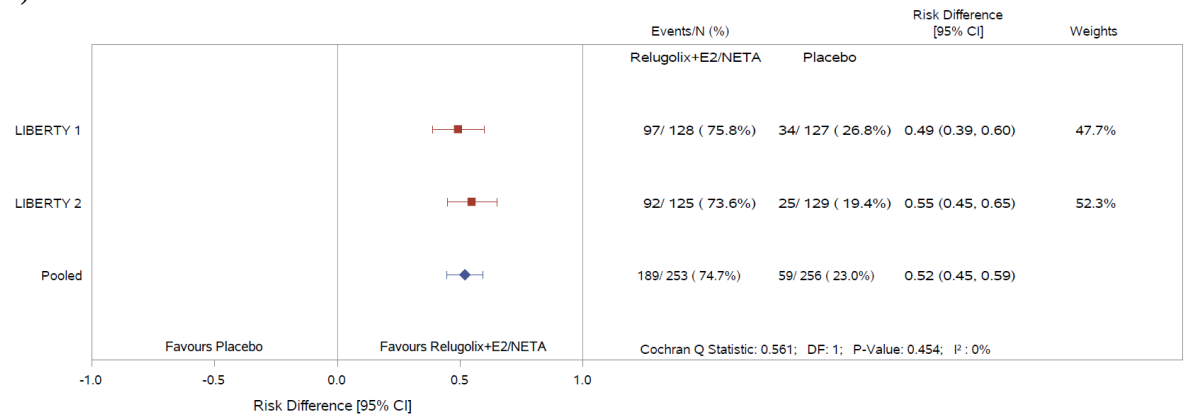


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

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

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

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

Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

MBL-Volumen von < 80 ml						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	189 (74,7)	10,49 [6,91; 15,91]	3,24 [2,57; 4,08]	0,52 [0,45; 0,59]	< 0,0001
Placebo	256	59 (23,0)				

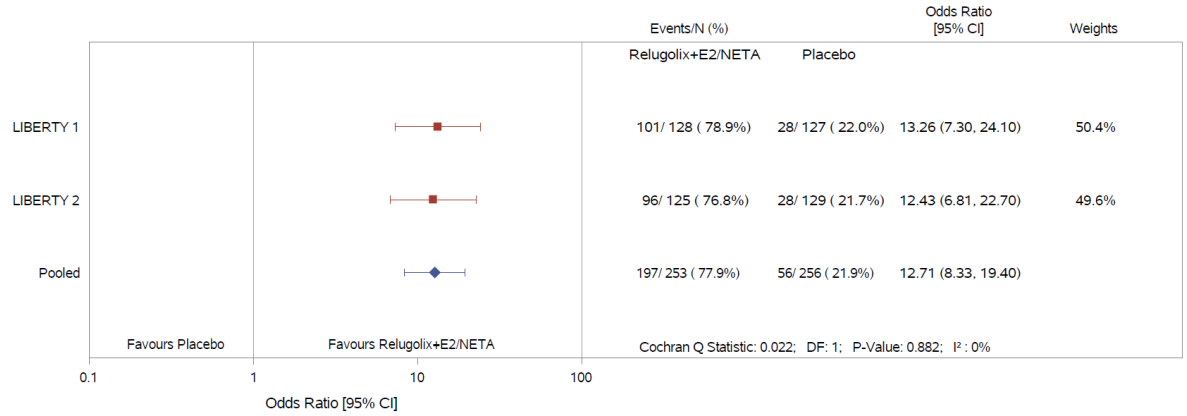
[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

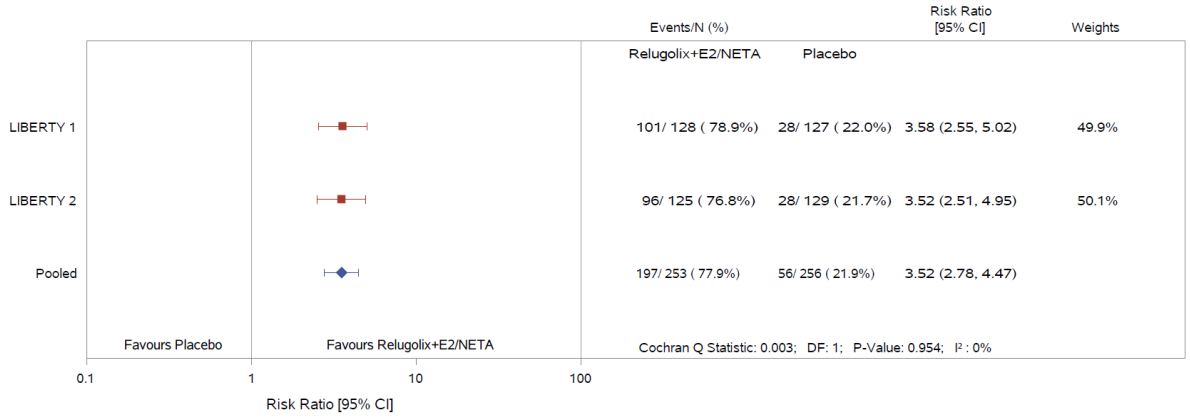
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In Abbildung 4-5 (und in Tabelle 4-32) sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben“ dargestellt. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %). Wie in Tabelle 4-32 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für diese Einzelkomponente (RR [95 % KI]: 3,52 [2,78; 4,47]). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

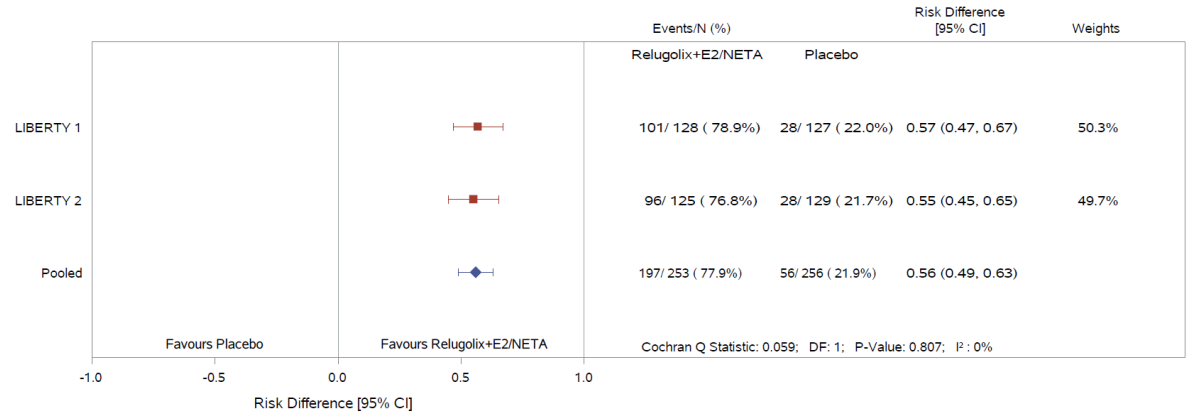


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.

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

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

Tabelle 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

Mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	197 (77,9)	12,71 [8,33; 19,40]	3,52 [2,78; 4,47]	0,56 [0,49; 0,63]	< 0,0001
Placebo	256	56 (21,9)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

b. Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben, basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen im IWRS

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben (IWRS)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sensitivitätsanalysen des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben" basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen im IWRS

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 beschrieben, wurde in LIBERTY 1 bei neun Patientinnen und in LIBERTY 2 bei 16 Patientinnen ein falscher Stratifizierungsfaktor für das MBL-Ausgangsvolumen (Kategorie: < 225 ml / ≥ 225 ml) in das IWRS eingegeben, der sich von dem im eCRF dokumentierten Stratifizierungsfaktor unterschied. Der Anteil der Fehlklassifizierung betrug dabei nur 2,3 % bzw. 4,2 % in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.3). Um zu illustrieren, dass die Verwendung des MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) basierend auf dem IWRS bzw. basierend auf dem eCRF keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieses Endpunktes hat, werden in diesem Dossier zusätzlich die hier aufgeführten Sensitivitätsanalysen für LIBERTY 1 und LIBERTY 2 unter Verwendung des im IWRS aufgezeichneten Stratifizierungsfaktors berechnet.

In Übereinstimmung mit der Primäranalyse, die basierend auf dem im eCRF dokumentierten, korrekten MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) durchgeführt wurde, zeigen sich im Rahmen der hier dargestellten Sensitivitätsanalysen in beiden Studien gleichermaßen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So wurden in dieser Analyse 73,4 % (LIBERTY 1) bzw. 71,2 % (LIBERTY 2) der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, als Responder gewertet (Tabelle 4-33). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 18,9 % bzw. 14,7 % der Patientinnen zu. Der Behandlungsunterschied ist in beiden Studien statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo (RR [95 % KI]: 3,89 [2,67; 5,66], p < 0,0001 bzw. 4,74 [3,11; 7,24], p < 0,0001).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben (basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen [< 225 ml / ≥ 225 ml] im IWRS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens (IWRS)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	94 (73,4)	12,03 [6,63; 21,83]	3,89 [2,67; 5,66]	0,55 [0,44; 0,65]	< 0,0001
Placebo	127	24 (18,9)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	89 (71,2)	13,94 [7,52; 25,85]	4,74 [3,11; 7,24]	0,57 [0,47; 0,66]	< 0,0001
Placebo	129	19 (14,7)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Das MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) basiert auf den Angaben im IWRS.

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

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

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

Insgesamt unterstützten die hier dargestellten Sensitivitätsanalysen die primäre Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ über beide Studien hinweg. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Da wie in diesem Abschnitt dargestellt, die Ergebnisse der Analysen basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml /≥ 225 ml) des eCRF bzw. des IWRS nicht voneinander abweichen, werden nachfolgend alle in diesem Dossier dargestellten Analysen basierend auf der im eCRF festgehaltenen, korrekten Kategorie des MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.1.2 Dauerhafte Responder-Raten

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Post-hoc definierte Analyse: Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten

Zusätzlich werden nachfolgend deskriptiv die dauerhaften Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten, dargestellt. Diese Responder-Analyse gibt an, wie viele der Patientinnen ab Woche x dauerhaft, also bis zum Ende der Studie, ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreicht haben. Diese Analyse wurde *post-hoc* durchgeführt.

Während in der Placebo-Gruppe zu Woche 8 nur 3,9 % (LIBERTY 1) bzw. 1,6 % (LIBERTY 2) der Patientinnen diesen Endpunkt erreichten, zeigten bereits 28,9 % (LIBERTY 1) bzw. 22,4 % (LIBERTY 2) der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, ein dauerhaftes Ansprechen (Tabelle 4-34). Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zeigt sich zu Woche 12 in LIBERTY 1 bzw. in LIBERTY 2 bereits ein dauerhaftes Ansprechen bei 57,0 % bzw. 53,6 % der Patientinnen. Diese Patientinnen erreichten damit bereits 12 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Normalisierung des MBL-Volumens. Dagegen trifft dies in der Placebo-Gruppe nur bei 6,3 % bzw. 2,3 % der Patientinnen in LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 zu. Dieser Trend zeigt sich konstant über alle nachfolgenden Visiten hinweg (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten				
	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**	
Behandlung	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Woche 8				
Relugolix+E2/NETA	128	37 (28,9)	125	28 (22,4)
Placebo	127	5 (3,9)	129	2 (1,6)
Woche 12				
Relugolix+E2/NETA	128	73 (57,0)	125	67 (53,6)
Placebo	127	8 (6,3)	129	3 (2,3)
Woche 16				
Relugolix+E2/NETA	128	82 (64,1)	125	77 (61,6)
Placebo	127	8 (6,3)	129	3 (2,3)

Woche 20				
Relugolix+E2/NETA	128	85 (66,4)	125	80 (64,0)
Placebo	127	12 (9,4)	129	4 (3,1)
Woche 24				
Relugolix+E2/NETA	128	88 (68,8)	125	87 (69,6)
Placebo	127	15 (11,8)	129	6 (4,7)

N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Darstellung der gepoolten Daten der *post-hoc* definierte Analyse „Dauerhafte Responder-Raten“

Zusätzlich werden nachfolgend die deskriptiven Daten aus LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu den dauerhaften Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten, gepoolt dargestellt (Tabelle 4-35). Während in der Placebo-Gruppe ab Woche 8 bis Studienende nur 2,7 % der Patientinnen diesen Endpunkt erreichten, zeigten bereits 25,7 % der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, ein dauerhaftes Ansprechen ab Woche 8. Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zeigt sich zu Woche 12 bereits ein dauerhaftes Ansprechen bei 55,3 % der Patientinnen. Dagegen trifft dies in der Placebo-Gruppe nur bei 4,3 % der Patientinnen zu. Dieser Trend zeigt sich wie auch auf Ebene der Einzelstudien konstant über alle nachfolgenden Visiten hinweg (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Gepoolte Daten für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten		
	Gepoolte Daten	
Behandlung	**N**	**n (%)**
Woche 8		
Relugolix+E2/NETA	253	65 (25,7)
Placebo	256	7 (2,7)

Woche 12		
Relugolix+E2/NETA	253	140 (55,3)
Placebo	256	11 (4,3)
Woche 16		
Relugolix+E2/NETA	253	159 (62,8)
Placebo	256	11 (4,3)
Woche 20		
Relugolix+E2/NETA	253	165 (65,2)
Placebo	256	16 (6,3)
Woche 24		
Relugolix+E2/NETA	253	175 (69,2)
Placebo	256	21 (8,2)
N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N		

Für diesen *post-hoc* definierte Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

a. Einzelkomponenten: Dauerhafte Responder-Raten (MBL-Volumen von < 80 ml *oder* mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml oder mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunktes „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml oder mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)"

Zusätzlich werden nachfolgend auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunktes „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten" dargestellt (Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37).

Auch hier zeigt sich, dass in der Placebo-Gruppe zu Woche 8 nur 7,1 % (LIBERTY 1) bzw. 2,3 % (LIBERTY 2) der Patientinnen dauerhaft bis Ende der Studie ein MBL-Volumen von < 80 ml erreichten. Dagegen zeigten bereits 32,8 % (LIBERTY 1) bzw. 25,6 % (LIBERTY 2) der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, bereits zu Woche 8 ein dauerhaftes Ansprechen (Tabelle 4-36). Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zeigt sich erneut bereits zu Woche 12 in LIBERTY 1 bzw. in LIBERTY 2 ein dauerhaftes Ansprechen bei 60,2 % und 57,6 % der Patientinnen. Dagegen trifft dies in der Placebo-Gruppe nur bei 9,4 % bzw. 3,9 % der Patientinnen in LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 zu (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml)				
	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**	
Behandlung	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Woche 8				
Relugolix+E2/NETA	128	42 (32,8)	125	32 (25,6)
Placebo	127	9 (7,1)	129	3 (2,3)
Woche 12				
Relugolix+E2/NETA	128	77 (60,2)	125	72 (57,6)
Placebo	127	12 (9,4)	129	5 (3,9)
Woche 16				
Relugolix+E2/NETA	128	84 (65,6)	125	81 (64,8)
Placebo	127	13 (10,2)	129	7 (5,4)

Woche 20				
Relugolix+E2/NETA	128	88 (68,8)	125	85 (68,0)
Placebo	127	18 (14,2)	129	9 (7,0)
Woche 24				
Relugolix+E2/NETA	128	91 (71,1)	125	90 (72,0)
Placebo	127	22 (17,3)	129	11 (8,5)
N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N				

Gleiches gilt für die Auswertung der Patientinnen, die dauerhaft eine mindestens 50 % Reduktion des MBL-Volumens erreichten. Zu Woche 8 erreichten in der Placebo-Gruppe nur 5,5 % (LIBERTY 1) bzw. 4,7 % (LIBERTY 2) der Patientinnen eine dauerhafte Reduktion des MBL-Volumens von mindestens 50 %. Unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie erreichten dagegen 50,0 % (LIBERTY 1) bzw. 36,0 % (LIBERTY 2) der Patientinnen bereits zu Woche 8 ein dauerhaftes Ansprechen (Tabelle 4-37). Zu Woche 12 zeigten in LIBERTY 1 bzw. in LIBERTY 2 bereits 63,3 % bzw. 60,8 % der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, ein dauerhaftes Ansprechen. Dagegen trifft dies in der Placebo-Gruppe zu Woche 12 nur bei 9,4 % bzw. 5,4 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)				
	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**	
Behandlung	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Woche 8				
Relugolix+E2/NETA	128	64 (50,0)	125	45 (36,0)
Placebo	127	7 (5,5)	129	6 (4,7)
Woche 12				
Relugolix+E2/NETA	128	81 (63,3)	125	76 (60,8)
Placebo	127	12 (9,4)	129	7 (5,4)
Woche 16				
Relugolix+E2/NETA	128	88 (68,8)	125	84 (67,2)
Placebo	127	14 (11,0)	129	8 (6,2)
Woche 20				
Relugolix+E2/NETA	128	91 (71,1)	125	87 (69,6)
Placebo	127	16 (12,6)	129	15 (11,6)

Woche 24				
Relugolix+E2/NETA	128	94 (73,4)	125	94 (75,2)
Placebo	127	18 (14,2)	129	18 (14,0)
N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N				

Meta-analytische Zusammenfassung der Einzelkomponenten des Endpunktes „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

Gleichermaßen zeigt sich bei der Betrachtung der gepoolten Daten aus LIBERTY 1 und LIBERTY 2, dass in der Placebo-Gruppe zu Woche 8 nur 4,7 % der Patientinnen dauerhaft bis Ende der Studie ein MBL-Volumen von < 80 ml erreichten. Dagegen zeigten bereits 29,2 % der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, bereits zu Woche 8 ein dauerhaftes Ansprechen (Tabelle 4-38). Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zeigt sich erneut bereits zu Woche 12 ein dauerhaftes Ansprechen bei 58,9 % der Patientinnen. Dagegen trifft dies in der Placebo-Gruppe nur bei 6,6 % der Patientinnen zu (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-38: Gepoolte Daten für die Einzelkomponente „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml)“

Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (MBL-Volumen von < 80 ml)		
	Gepoolte Daten	
Behandlung	**N**	**n (%)**
Woche 8		
Relugolix+E2/NETA	253	74 (29,2)
Placebo	256	12 (4,7)
Woche 12		
Relugolix+E2/NETA	253	149 (58,9)
Placebo	256	17 (6,6)
Woche 16		
Relugolix+E2/NETA	253	165 (65,2)
Placebo	256	20 (7,8)
Woche 20		
Relugolix+E2/NETA	253	173 (68,4)
Placebo	256	27 (10,5)
Woche 24		
Relugolix+E2/NETA	253	181 (71,5)
Placebo	256	33 (12,9)
N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N		

Für die Einzelkomponente „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (Mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ zeigt sich, dass in der Placebo-Gruppe zu Woche 8 nur 5,1 % der Patientinnen dauerhaft bis Ende der Studie eine mindestens 50 %Reduktion ihres MBL-Ausgangsvolumen erreichten. Dagegen zeigten bereits 43,1 % der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, bereits zu Woche 8 ein dauerhaftes Ansprechen (Tabelle 4-39). Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zeigt sich erneut bereits zu Woche 12 ein dauerhaftes Ansprechen bei 62,1 % der Patientinnen. Dagegen trifft dies in der Placebo-Gruppe nur bei 7,4 % der Patientinnen zu (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-39: Gepoolte Daten für die Einzelkomponente „Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

Dauerhafte Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten (50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)		
	Gepoolte Daten	
Behandlung	**N**	**n (%)**
Woche 8		
Relugolix+E2/NETA	253	109 (43,1)
Placebo	256	13 (5,1)
Woche 12		
Relugolix+E2/NETA	253	157 (62,1)
Placebo	256	19 (7,4)
Woche 16		
Relugolix+E2/NETA	253	172 (68,0)
Placebo	256	22 (8,6)
Woche 20		
Relugolix+E2/NETA	253	178 (70,4)
Placebo	256	31 (12,1)
Woche 24		
Relugolix+E2/NETA	253	188 (74,3)
Placebo	256	36 (14,1)
N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.1.3 Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-40 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 80,5 % bzw.83,2 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 4-40). Dabei betrug die mediane Zeit bis zur Normalisierung des MBL-Volumens unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,3 Wochen (95 % KI [8,1; 8,7]) bzw. 8,4 Wochen (95 % KI [8,1; 9,0]) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Dagegen erreichten in der Placebo-Gruppe nur 37,0 % bzw. 26,4 % der Patientinnen ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert. Die mediane Zeit bis zur Normalisierung des MBL-Volumens unter Placebo betrug 25,1 Wochen (95 % KI [24,1; 28,1]) bzw. 27,1 Wochen (95 % KI [25,0; 27,4]) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Die mediane Differenz beträgt somit 16,8 bzw. 18,7 Wochen zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 5,82 [3,97; 8,52], p < 0,0001 bzw. 10,27 [6,53; 16,15], p < 0,0001).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	103 (80,5)	25 (19,5)	8,3 [8,1; 8,7]	-16,8	5,82 [3,97; 8,52]	< 0,0001
Placebo	127	47 (37,0)	80 (63,0)	25,1 [24,1; 28,1]			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	104 (83,2)	21 (16,8)	8,4 [8,1; 9,0]	-18,7	10,27 [6,53; 16,15]	< 0,0001
Placebo	129	34 (26,4)	95 (73,6)	27,1 [25,0; 27,4]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] Das HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

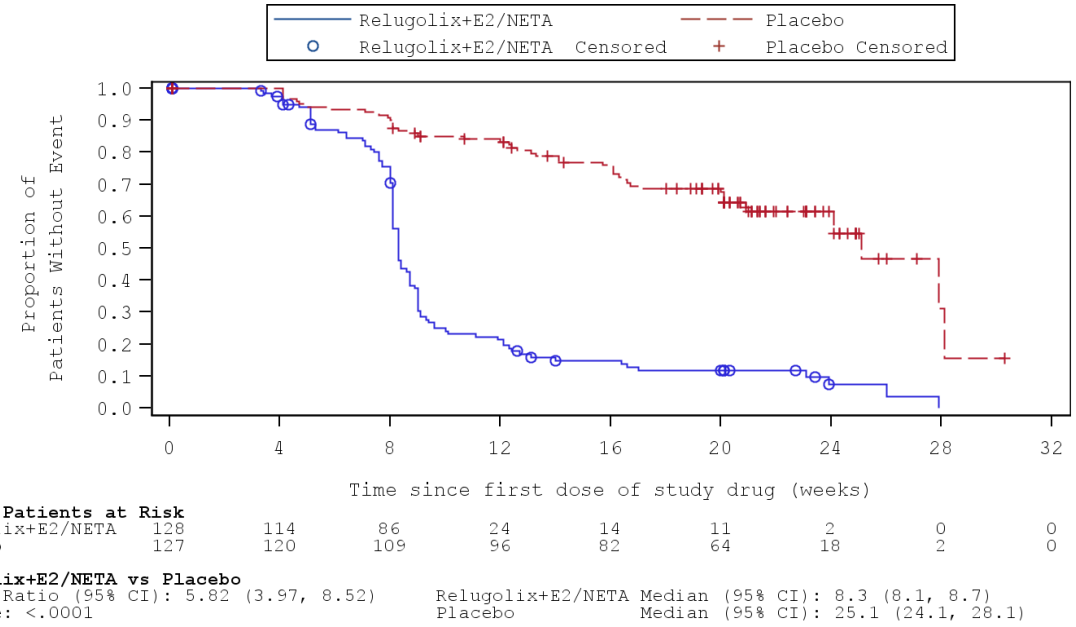


Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ in LIBERTY 1

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

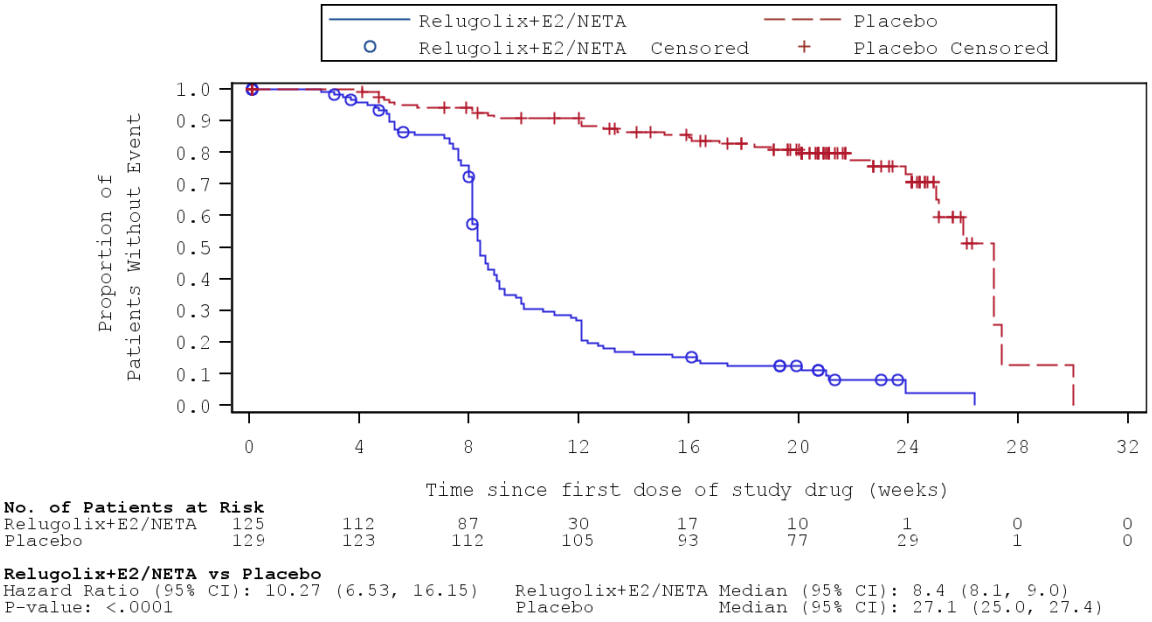


Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ in LIBERTY 2

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Diese Analyse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ demonstriert über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

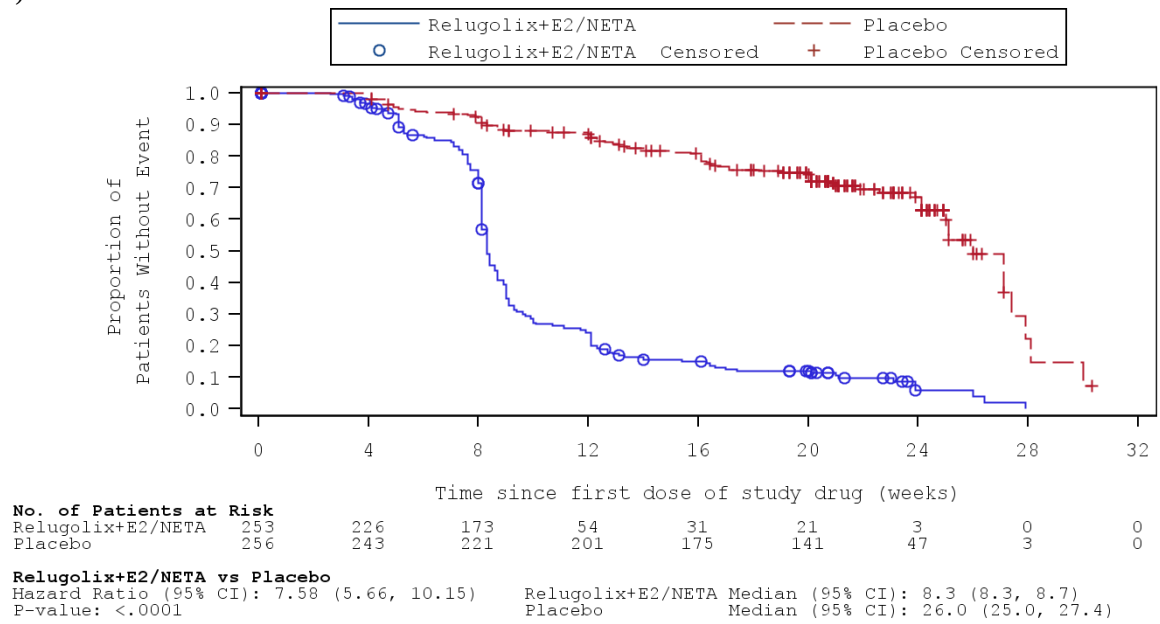
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-8). Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 72$ %).), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sinnvoll.

Im Zeitraum von Beginn der Studie bis zu Woche 24 erreichten 81,8 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert. Die mediane Zeit bis zur Normalisierung des MBL-Volumens unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie betrug 8,3 Wochen (95 % KI [8,3; 8,7]). In der Placebo-Gruppe erreichten nur 31,6 % der Patientinnen eine Normalisierung des MBL-Volumens (Abbildung 4-8, Tabelle 4-41). Die mediane Zeit bis zur Normalisierung des MBL-Volumens unter Placebo betrug 26,0 Wochen (95 % KI [25,0; 27,4]). Die mediane Differenz beträgt somit 17,7 Wochen zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 7,58 [5,66; 10,15], p < 0,0001).

a)



b)

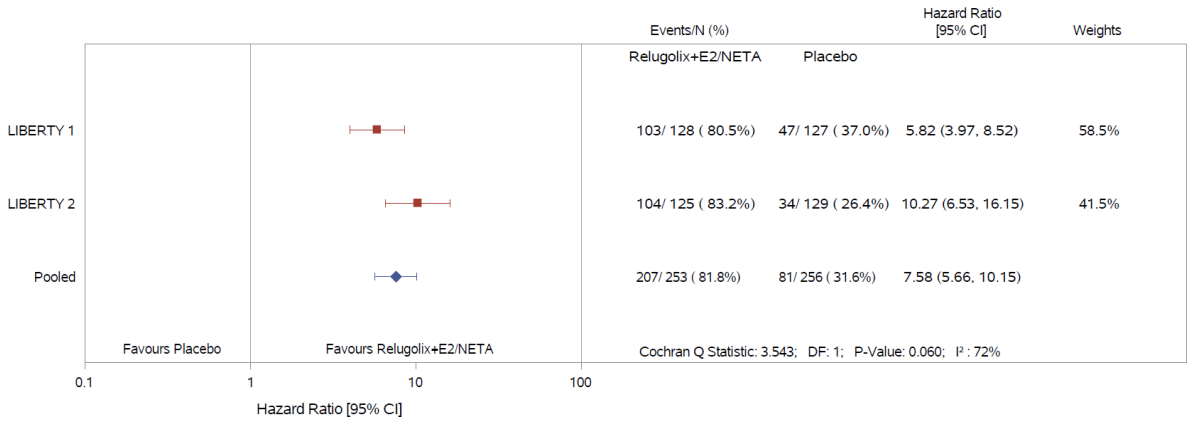


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“

a) HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Cox-Proportionalen-Hazards-Modell. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) wurde beim Modell für LIBERTY 1 nicht berücksichtigt, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population) n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Tabelle 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“

Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	207 (81,8)	46 (18,2)	8,3 [8,3; 8,7]	-17,7	7,58 [5,66; 10,15]	< 0,0001
Placebo	256	81 (31,6)	175 (68,4)	26,0 [25,0; 27,4]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.

[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.

[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.

[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

a. Einzelkomponenten: „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml oder einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml oder einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“

Im Rahmen dieser *post-hoc* berechneten Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten des Endpunktes wurde die Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml (Tabelle 4-42) bzw. die Zeit bis zu einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 4-43) analysiert.

So erreichten in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 81,3 % bzw. 84,8 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie ein MBL-Volumen von < 80 ml (Tabelle 4-42). Dabei betrug die mediane Zeit bis zur Normalisierung des MBL-Volumens unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,3 Wochen (95 % KI [8,1; 8,6]) in LIBERTY 1 bzw. ebenfalls 8,3 Wochen (95 % KI [8,1; 8,9]) in LIBERTY 2. Dagegen erreichten in der Placebo-Gruppe nur 43,3 % bzw. 33.3 % der Patientinnen ein MBL-Volumen von < 80 ml. Die mediane Zeit bis zur Normalisierung des MBL-Volumens unter Placebo betrug 24,1 Wochen (95 % KI [20,1; 27,9]) bzw. 26,0 Wochen (95 % KI [24,3; 27,1]) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Die mediane Differenz beträgt somit 15,8 bzw. 17,7 Wochen zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 4,83 [3,34; 6,96], p < 0,0001 bzw. 7,72 [5,13; 11,60], p < 0,0001).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	104 (81,3)	24 (18,8)	8,3 [8,1; 8,6]	-15,8	4,83 [3,34; 6,96]	< 0,0001
Placebo	127	55 (43,3)	72 (56,7)	24,1 [20,1; 27,9]			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	106 (84,8)	19 (15,2)	8,3 [8,1; 8,9]	-17,7	7,72 [5,13; 11,60]	< 0,0001
Placebo	129	43 (33,3)	86 (66,7)	26,0 [24,3; 27,1]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] Das HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ ergibt sich, dass in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 82,8 % bzw. 87,2 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert erreichten (Tabelle 4-43). Dabei betrug die mediane Zeit bis zur ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,3 Wochen (95 % KI [8,1; 8,3]) in LIBERTY 1 sowie ebenfalls 8,3 Wochen (95 % KI [8,1; 8,7]) in LIBERTY 2. Dagegen erreichten in der Placebo-Gruppe nur 42,5 % bzw. 34,9 % der Patientinnen eine ≥ 50 % Reduktion gegenüber des Ausgangswert. Die mediane Zeit bis zur ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens unter Placebo betrug 25,1 Wochen (95 % KI [20,1; NE]) bzw. 26,3 Wochen (95 % KI [24,1; NE]) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Die mediane Differenz beträgt somit 16,8 bzw. 18,0 Wochen zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 5,06 [3,54; 7,25], p < 0,0001 bzw. 8,04 [5,33; 12,14], p < 0,0001).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
LIBERTY 1							

Relugolix+E2/NETA	128	106 (82,8)	22 (17,2)	8,3 [8,1; 8,3]	-16,8	5,06 [3,54; 7,25]	< 0,0001
Placebo	127	54 (42,5)	73 (57,5)	25,1 [20,1; NE]			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	109 (87,2)	16 (12,8)	8,3 [8,1; 8,7]	-18,0	8,04 [5,33; 12,14]	< 0,0001
Placebo	129	45 (34,9)	84 (65,1)	26,3 [24,1; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] Das HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.
HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not Reached*)

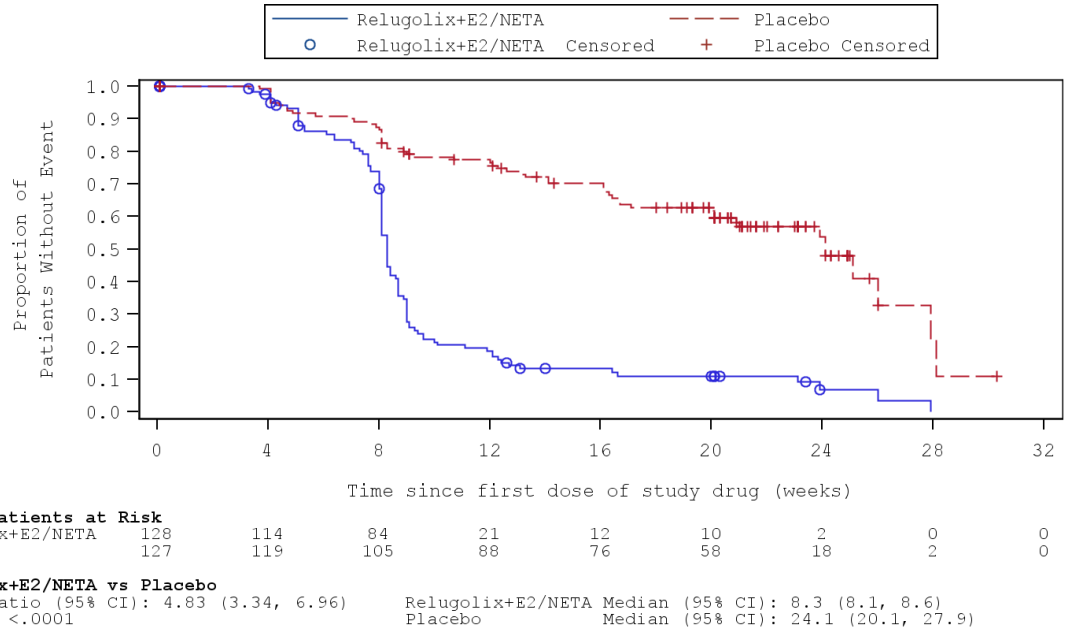
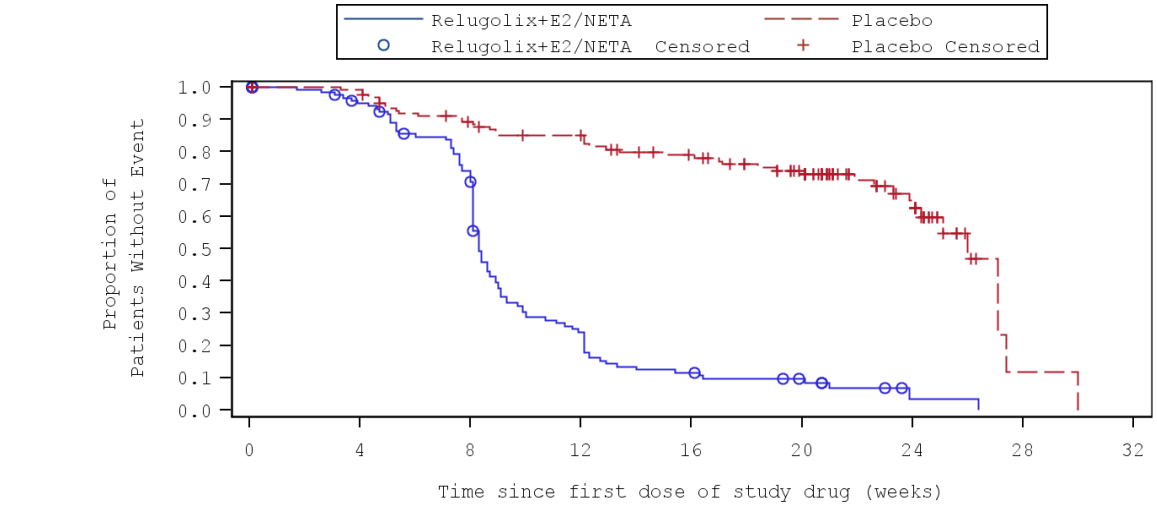


Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ in LIBERTY 1

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.



No. of Patients at Risk

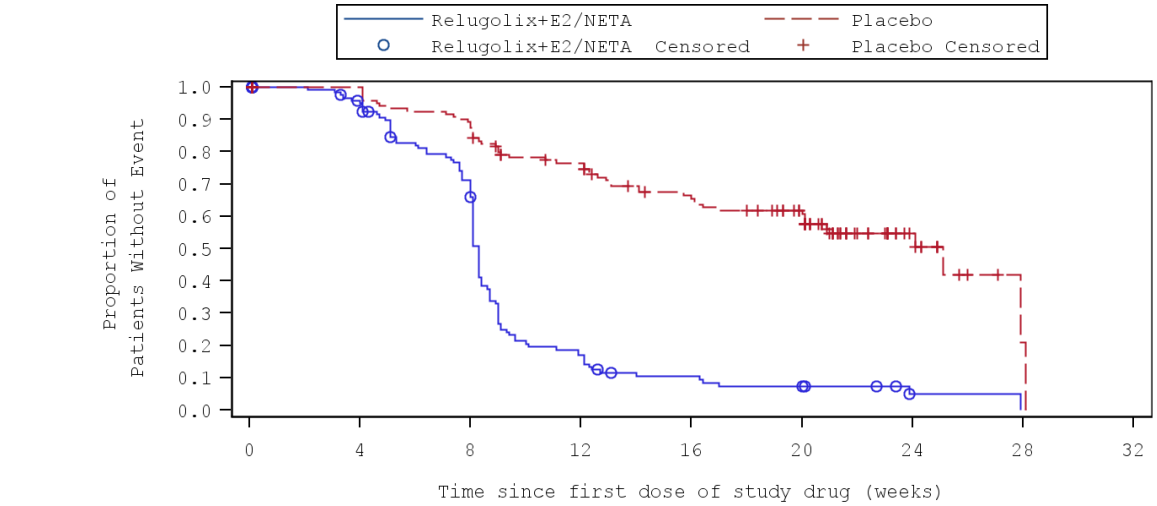
Relugolix+E2/NETA	125	111	85	27	13	8	1	0	0
Placebo	129	122	106	99	86	70	28	1	0

Relugolix+E2/NETA vs Placebo
Hazard Ratio (95% CI): 7.72 (5.13, 11.60)
P-value: <.0001

Relugolix+E2/NETA Median (95% CI): 8.3 (8.1, 8.9)
Placebo Median (95% CI): 26.0 (24.3, 27.1)

Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ in LIBERTY 2

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.



No. of Patients at Risk

Relugolix+E2/NETA	128	112	81	19	10	7	1	0	0
Placebo	127	120	107	87	71	57	13	1	0

Relugolix+E2/NETA vs Placebo
Hazard Ratio (95% CI): 5.06 (3.54, 7.25)
P-value: <.0001

Relugolix+E2/NETA Median (95% CI): 8.3 (8.1, 8.3)
Placebo Median (95% CI): 25.1 (20.1, NE)

Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens“ in LIBERTY 1

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

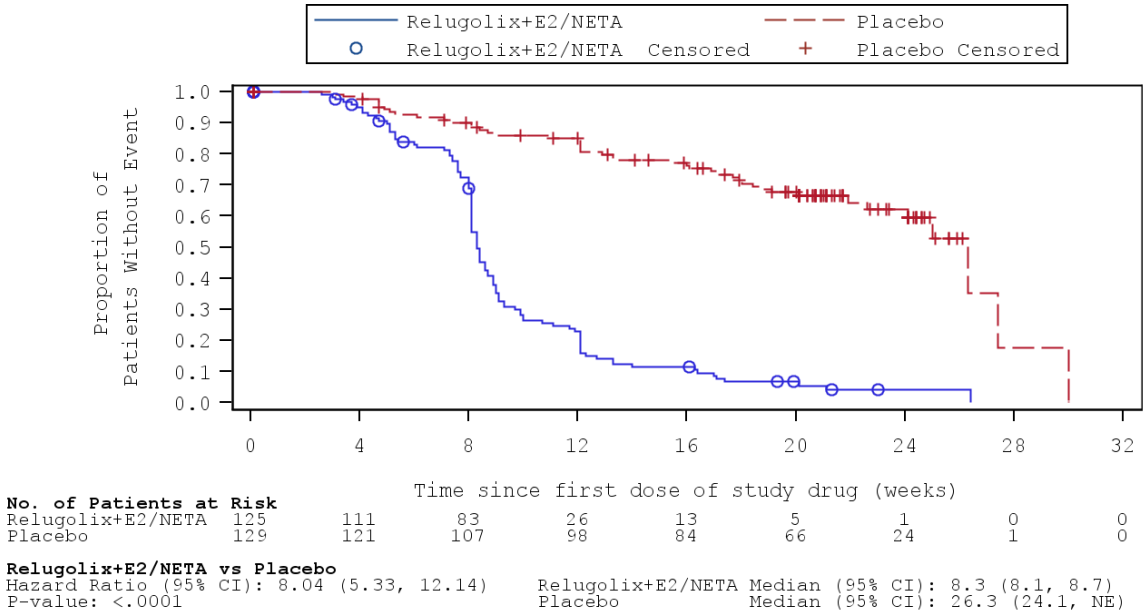


Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens“ in LIBERTY 2

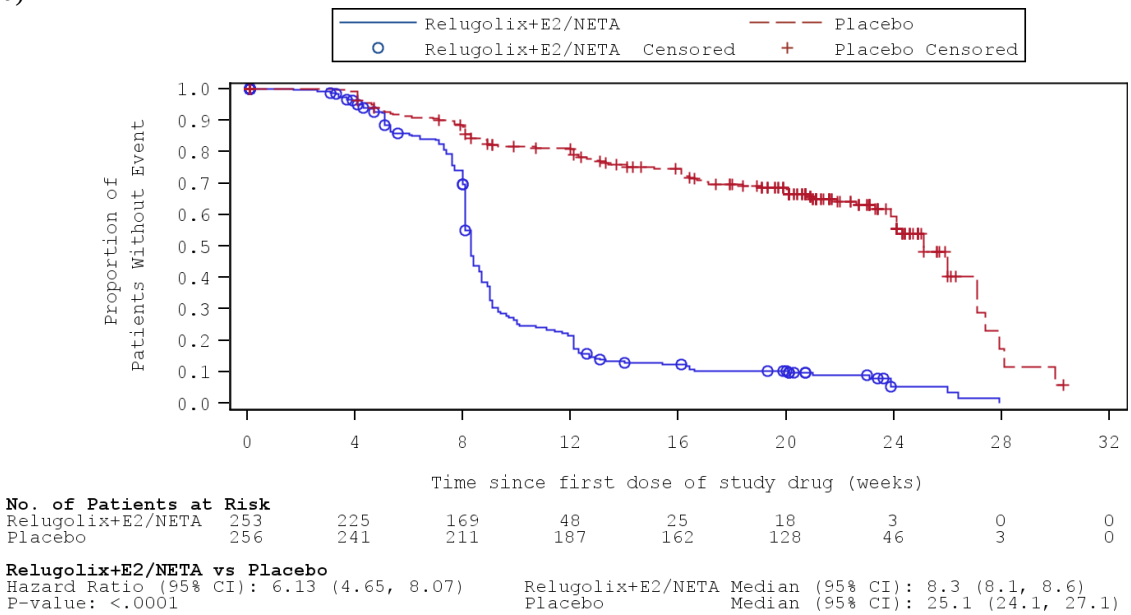
HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Meta-analytischen Zusammenfassung der Einzelkomponenten des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-13). Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 65$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sinnvoll.

So erreichten im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 83,0 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie ein MBL-Volumen von < 80 ml. Die mediane Zeit bis zur Normalisierung des MBL-Volumens unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie betrug 8,3 Wochen (95 % KI [8,1; 8,6]). In der Placebo-Gruppe trifft dies nur für 38,3 % der Patientinnen zu (Abbildung 4-13, Tabelle 4-44). Die mediane Zeit bis zur Normalisierung des MBL-Volumens unter Placebo betrug 25,1 Wochen (95 % KI [24,1; 27,1]). Die mediane Differenz beträgt somit 16,8 Wochen zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 6,13 [4,65; 8,07], $p < 0,0001$).

a)



b)

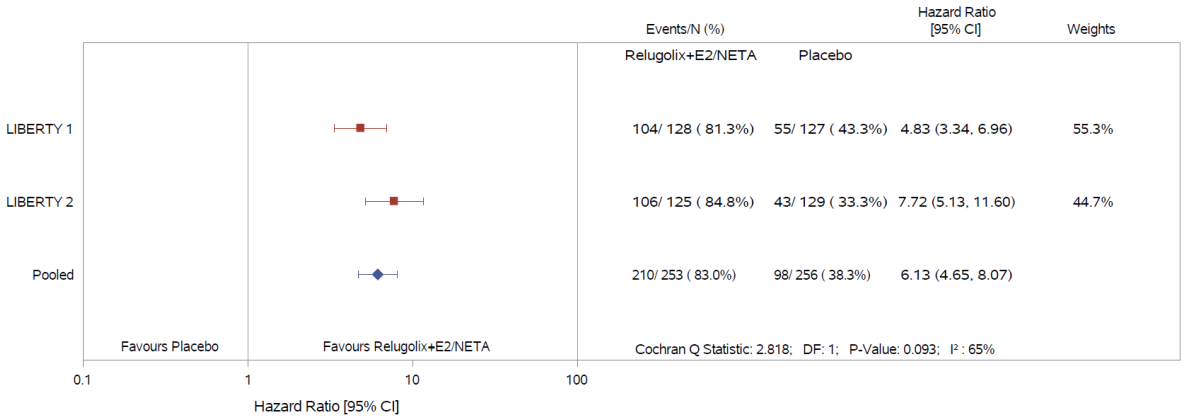


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“

a) HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Cox-Proportionalen-Hazards-Modell. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) wurde beim Modell für LIBERTY 1 nicht berücksichtigt, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
DF: *Degrees of Freedom*; HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population) n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Tabelle 4-44: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml“

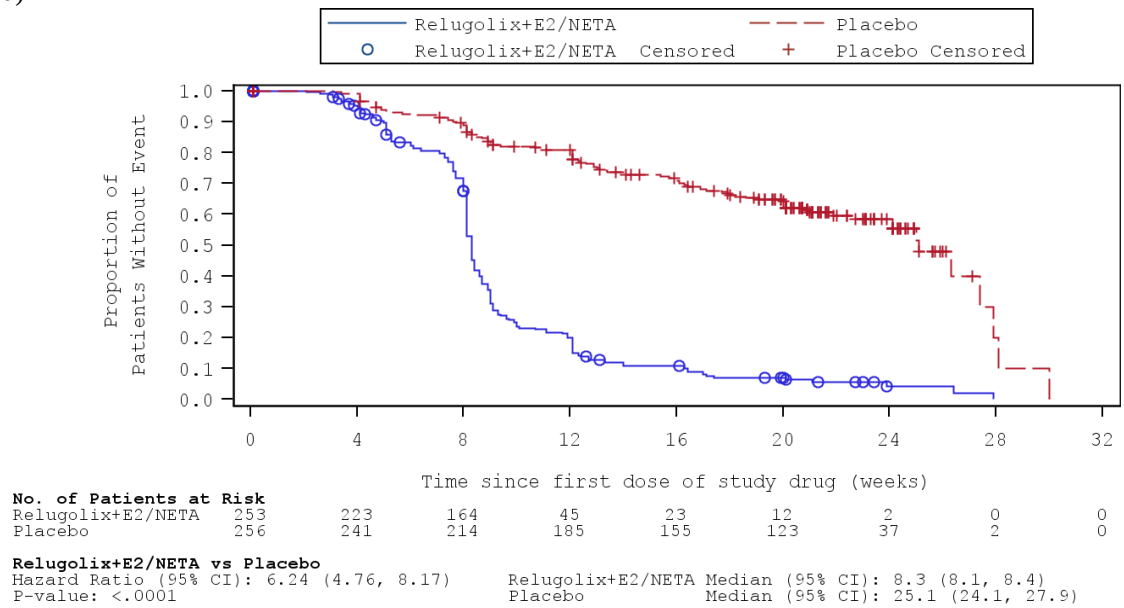
Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	210 (83,0)	43 (17,0)	8,3 [8,1; 8,6]	-16,8	6,13 [4,65; 8,07]	< 0,0001
Placebo	256	98 (38,3)	158 (61,7)	25,1 [24,1; 27,1]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Ebenso zeigt die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL- Ausgangsvolumens“, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-14). Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 64$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sinnvoll.

So erreichten im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 85,0 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens. Die mediane Zeit bis zur ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens unter der Relugolix-Kombinationstherapie betrug 8,3 Wochen (95 % KI [8,1; 8,4]). In der Placebo-Gruppe erreichten nur 38,7 % der Patientinnen eine ≥ 50 % Reduktion ihres MBL-Ausgangsvolumens (Abbildung 4-14, Tabelle 4-45). Die mediane Zeit bis zur ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens unter Placebo betrug 25,1 Wochen (95 % KI [24,1; 27,9]). Die mediane Differenz beträgt somit 16,8 Wochen zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 6,24 [4,76; 8,17], $p < 0,0001$).

a)



b)

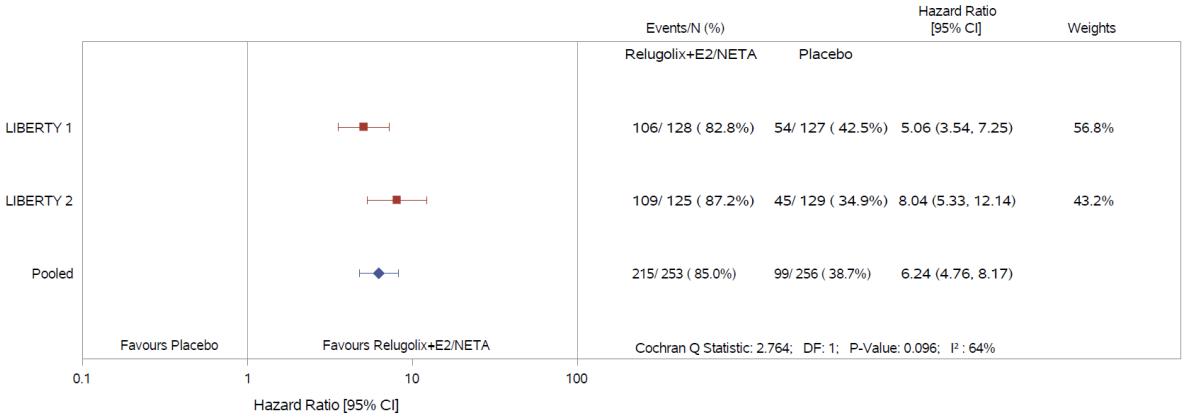


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens“

a) HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Cox-Proportionalen-Hazards-Modell. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) wurde beim Modell für LIBERTY 1 nicht berücksichtigt, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population) n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Tabelle 4-45: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion des MBL- Ausgangsvolumens“

Zeit bis zum Erreichen einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	215 (85,0)	38 (15,0)	8,3 [8,1; 8,4]	-16,8	6,24 [4,76; 8,17]	< 0,0001
Placebo	256	99 (38,7)	157 (61,3)	25,1 [24,1; 27,9]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Insgesamt unterstützten die hier durchgeführten Sensitivitätsanalysen die primäre Analyse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ über beide Studien hinweg. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.1.4 Zeit bis zum Erreichen eines *dauerhaften* Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zum Erreichen eines *dauerhaften* Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)

Zusätzlich sind nachfolgend die Ergebnisse für die *post-hoc* durchgeführte Analyse „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 in Tabelle 4-46 dargestellt. Ein dauerhaftes Ansprechen lag vor, wenn die Patientinnen ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreichten und dieser Zustand durchgängig bis Studienende zu Woche 24 bestand.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 68,8 % bzw. 69,9 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie ein dauerhaftes Ansprechen (Tabelle 4-46). Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,3 Wochen (95 % KI [8,0; 8,7]) bzw. 8,9 Wochen (95 % KI [8,3; 11,7]) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Dagegen erreichten in der Placebo-Gruppe nur 11,8 % bzw. 4,7 % der Patientinnen ein dauerhaftes Ansprechen. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens wurde in der Placebo-Gruppe weder in LIBERTY 1 noch in LIBERTY 2 erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei statistisch zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie signifikant (HR [95 % KI]: 11,28 [6,47; 19,65], p < 0,0001 bzw. 30,03 [13,02; 69,25], p < 0,0001).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	88 (68,8)	40 (31,3)	8,3 [8,0; 8,7]	NE	11,28	< 0,0001

Placebo	127	15 (11,8)	112 (88,2)	NR [NE; NE]		[6,47; 19,65]	
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	87 (69,6)	38 (30,4)	8,9 [8,3; 11,7]	NE	30,03 [13,02; 69,25]	< 0,0001
Placebo	129	6 (4,7)	123 (95,3)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] Das HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.
HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not Reached*)

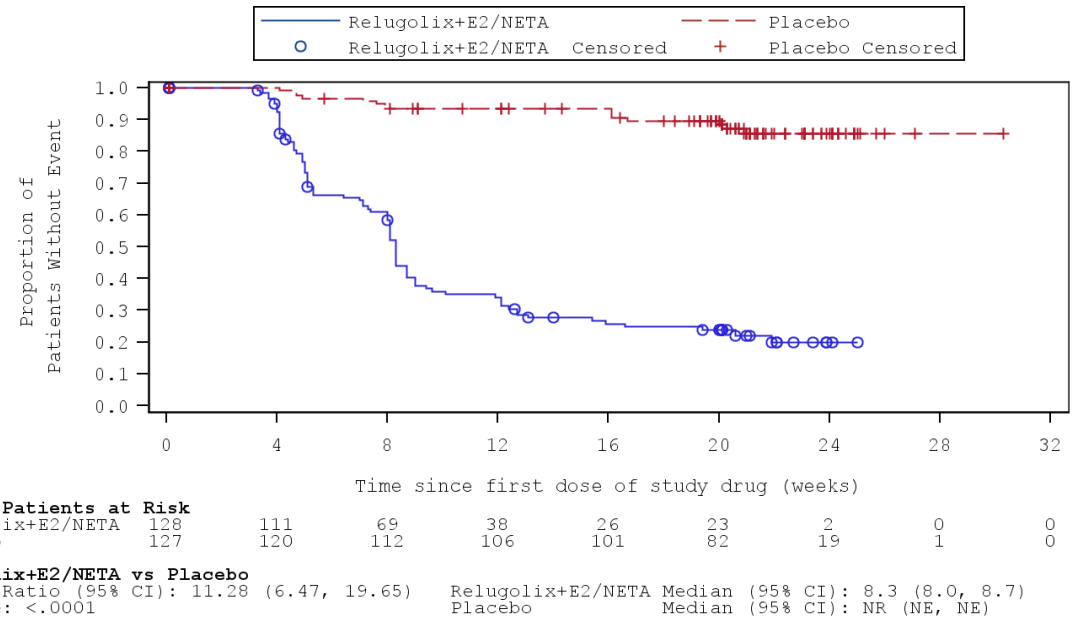


Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ in LIBERTY 1

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

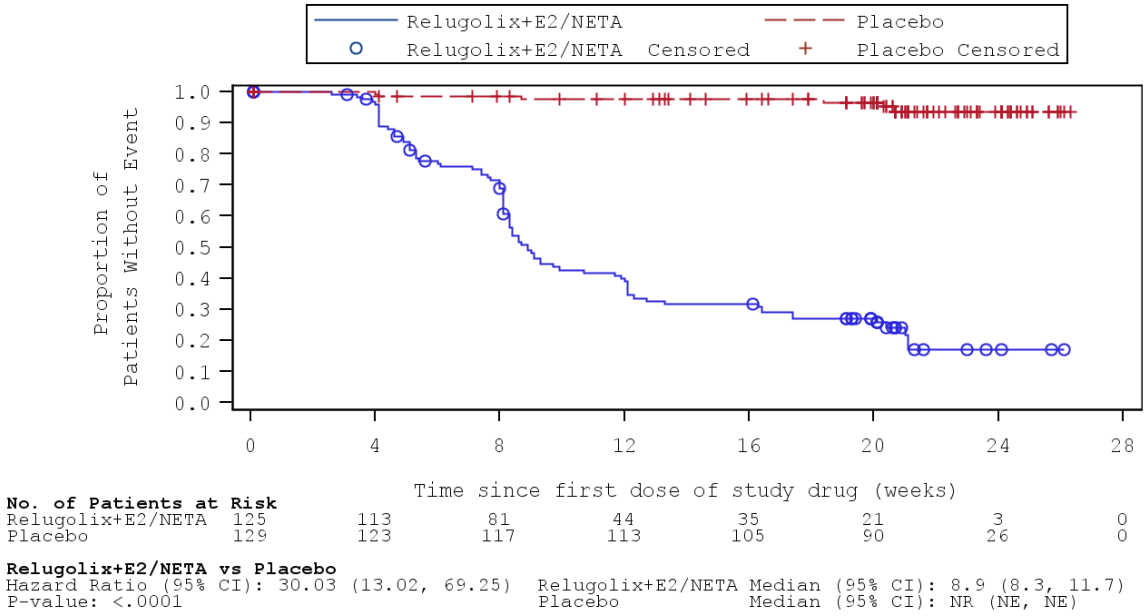


Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ in LIBERTY 2

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

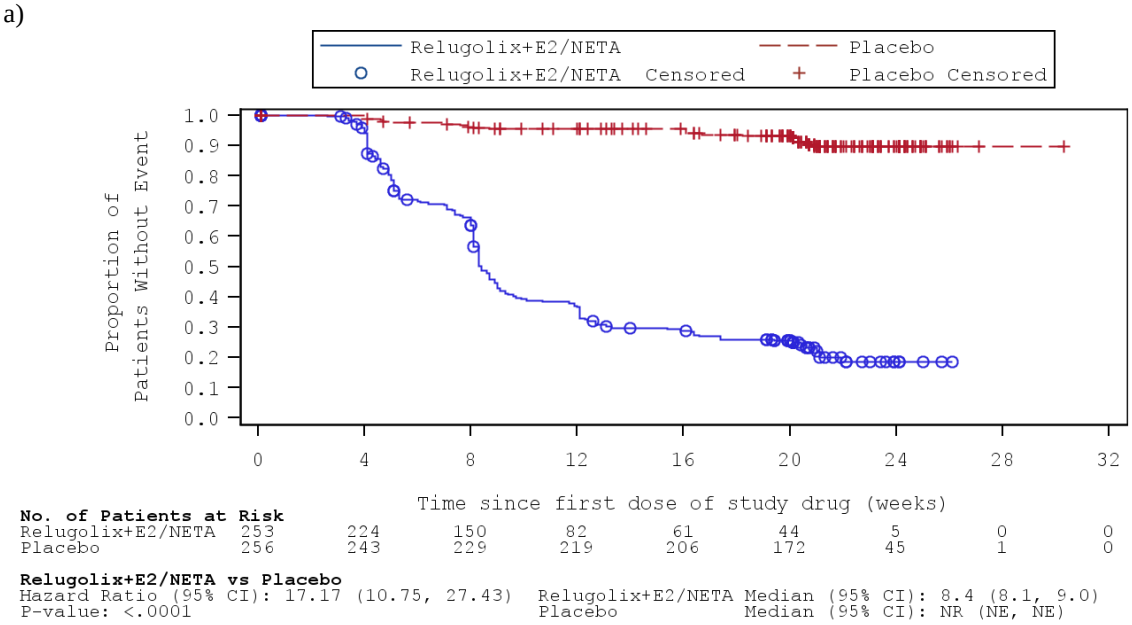
Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines *dauerhaften* Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-17). Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 73$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sinnvoll.

Im Zeitraum von Beginn der Studie bis zu Woche 24 erreichten 69,2 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie ein dauerhaftes Ansprechen. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,4 Wochen (95 % KI [8,1; 9,0]). In der Placebo-Gruppe erreichten nur 8,2 % der Patientinnen ein dauerhaftes Ansprechen (Abbildung 4-17, Tabelle 4-47). Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens wurde in der Placebo-Gruppe nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant

(HR [95 % KI]: 17,17 [10,75; 27,43], p < 0,0001). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

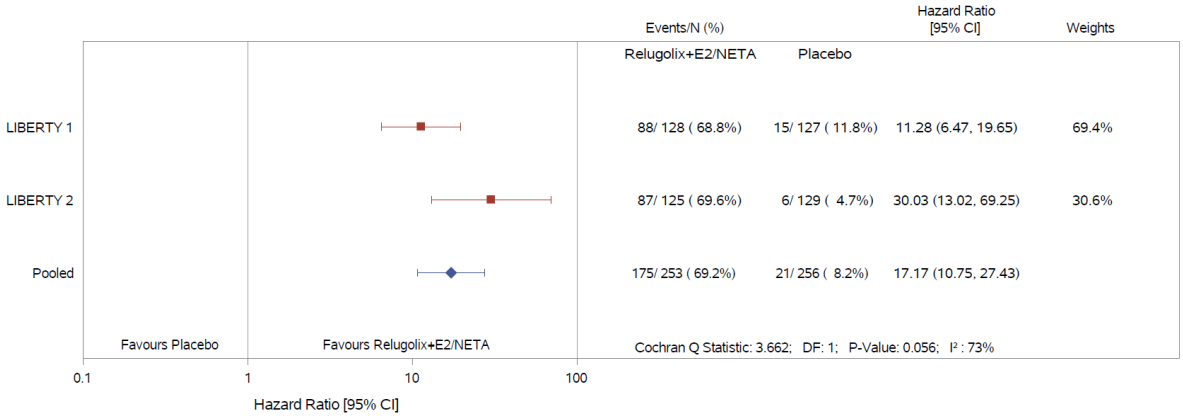


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

a) HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Cox-Proportionalen-Hazards-Modell. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) wurde beim Modell für LIBERTY 1 nicht berücksichtigt, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population) n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Tabelle 4-47: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL Ausgangsvolumens)							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	175 (69,2)	78 (30,8)	8,4 [8,1; 9,0]	NE	17,17 [10,75; 27,43]	< 0,0001
Placebo	256	21 (8,2)	235 (91,8)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.

[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.

[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.

[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not Reached*)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

a. Einzelkomponenten „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml oder eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumens von < 80 ml oder einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumens von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert)“

Im Rahmen dieser *post-hoc* berechneten Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten des Endpunktes wurde die Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens, bezogen auf ein dauerhaftes MBL-Volumen von < 80 ml (Tabelle 4-48) bzw. bezogen auf eine dauerhafte ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 4-49) analysiert.

So erreichten in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 71,1 % bzw. 72,0 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie dauerhaft ein MBL-Volumen von < 80 ml (Tabelle 4-48). Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml) unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,1 Wochen (95 % KI [7,1; 8,7]) in LIBERTY 1 bzw. 8,4 Wochen (95 % KI [8,1; 9,3]) in LIBERTY 2. Dagegen erreichten in der Placebo-Gruppe nur 17,3 % bzw. 8,5 % der Patientinnen dauerhaft ein MBL-Volumen von < 80 ml. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens wurde in der Placebo-Gruppe weder in LIBERTY 1 noch in LIBERTY 2 erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 7,93 [4,94; 12,74], p < 0,0001 bzw. 17,58 [9,30; 33,22], p < 0,0001).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	91 (71,1)	37 (28,9)	8,1 [7,1; 8,7]	NE	7,93 [4,94; 12,74]	< 0,0001
Placebo	127	22 (17,3)	105 (82,7)	NR [NE; NE]			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	90 (72,0)	35 (28,0)	8,4 [8,1; 9,3]	NE	17,58 [9,30; 33,22]	< 0,0001
Placebo	129	11 (8,5)	118 (91,5)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] Das HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not reached*)

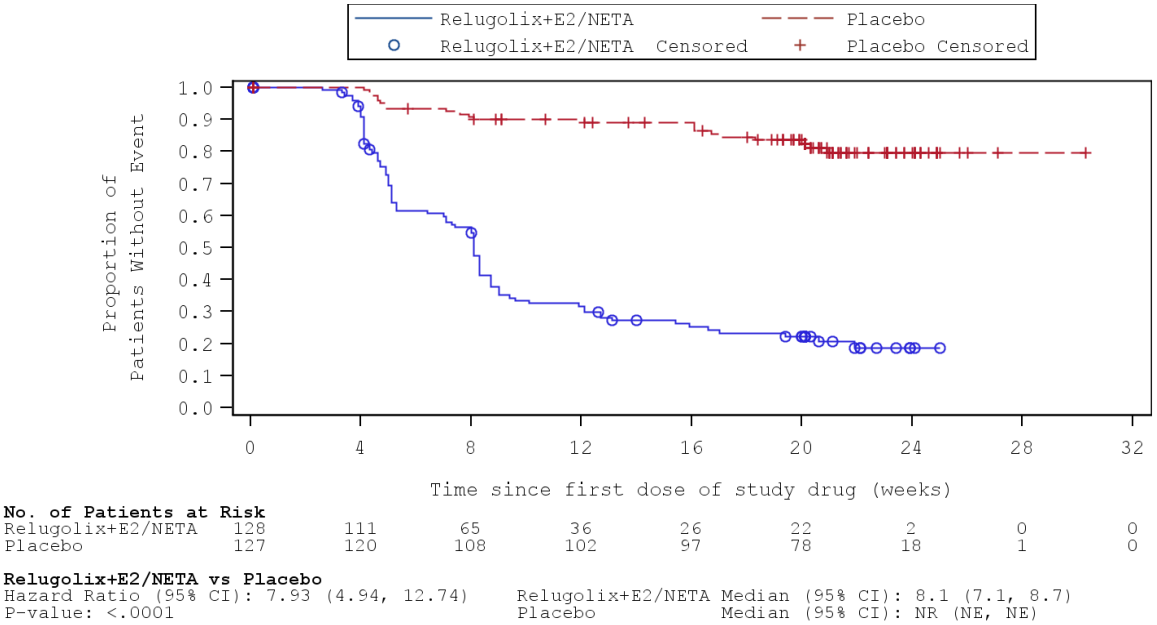


Abbildung 4-18: Ergebnisse für Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ in LIBERTY 1

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

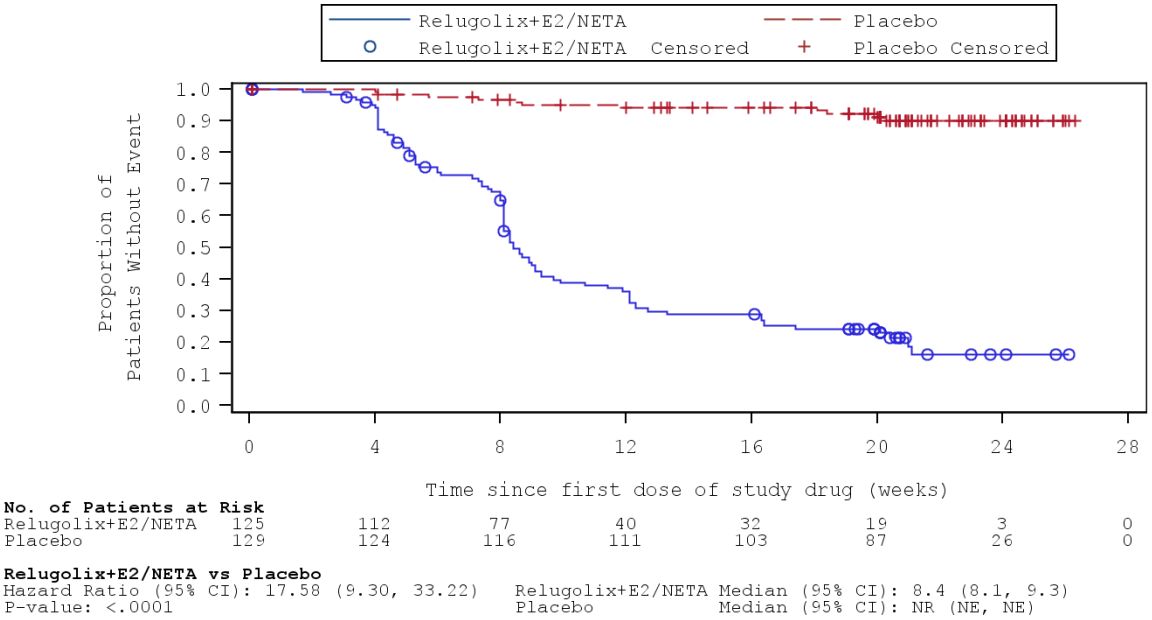


Abbildung 4-19: Ergebnisse für Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ in LIBERTY 2

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Ebenso erreichten in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 73,4 % bzw. 75,2 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie dauerhaft eine ≥ 50 % Reduktion ihres MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 4-49). Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion ihres MBL-Volumens) unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 5,1 Wochen (95 % KI [4,9; 8,1]) in LIBERTY 1 bzw. 8,1 Wochen (95 % KI [7,7; 8,7]) in LIBERTY 2. Dagegen erreichten in der Placebo-Gruppe nur 14,2 % bzw. 14,0 % der Patientinnen dauerhaft eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber ihrem Ausgangswert. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens wurde in der Placebo-Gruppe weder in LIBERTY 1 noch in LIBERTY 2 erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 10,20 [6,12; 17,02], p < 0,0001 bzw. 12,05 [7,09; 20,48], p < 0,0001).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	94 (73,4)	34 (26,6)	5,1 [4,9; 8,1]	NE	10,20 [6,12; 17,02]	< 0,0001
Placebo	127	18 (14,2)	109 (85,8)	NR [NE; NE]			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	94 (75,2)	31 (24,8)	8,1 [7,7; 8,7]	NE	12,05 [7,09; 20,48]	< 0,0001
Placebo	129	18 (14,0)	111 (86,0)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.

[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.

[2] Das HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.

[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not reached*)

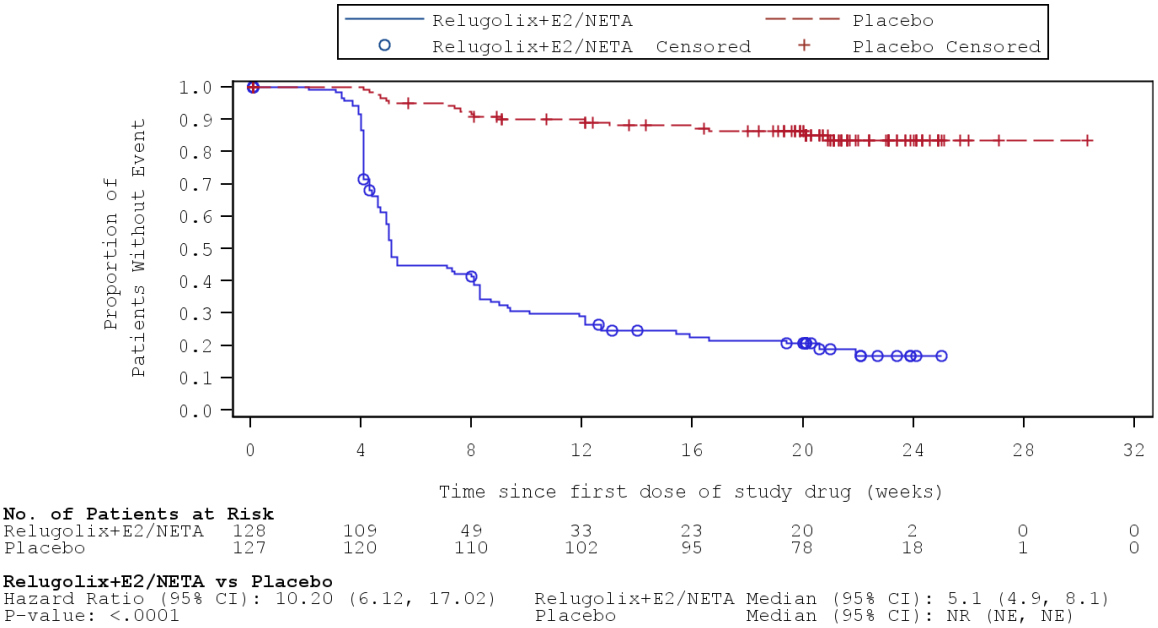


Abbildung 4-20: Ergebnisse für Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ in LIBERTY 1

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

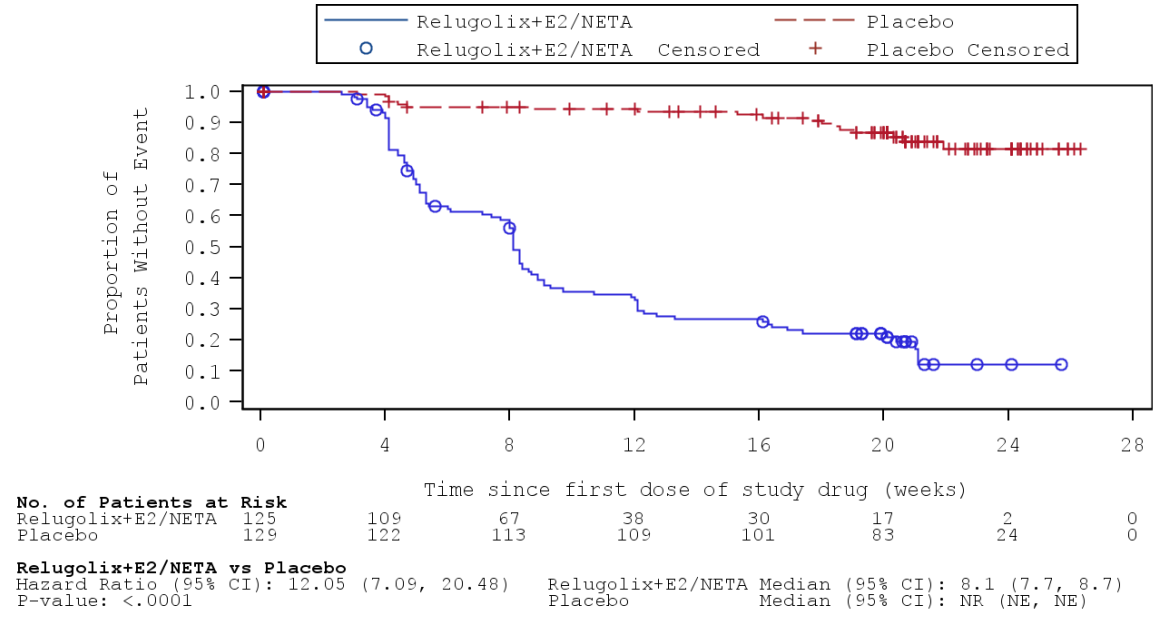


Abbildung 4-21: Ergebnisse für Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ in LIBERTY 2

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Insgesamt unterstützten die hier dargestellten Auswertungen die primäre Analyse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert“ über beide Studien hinweg. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen für die Einzelkomponenten bestätigen die Robustheit der dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Relugolix-Kombinationstherapie.

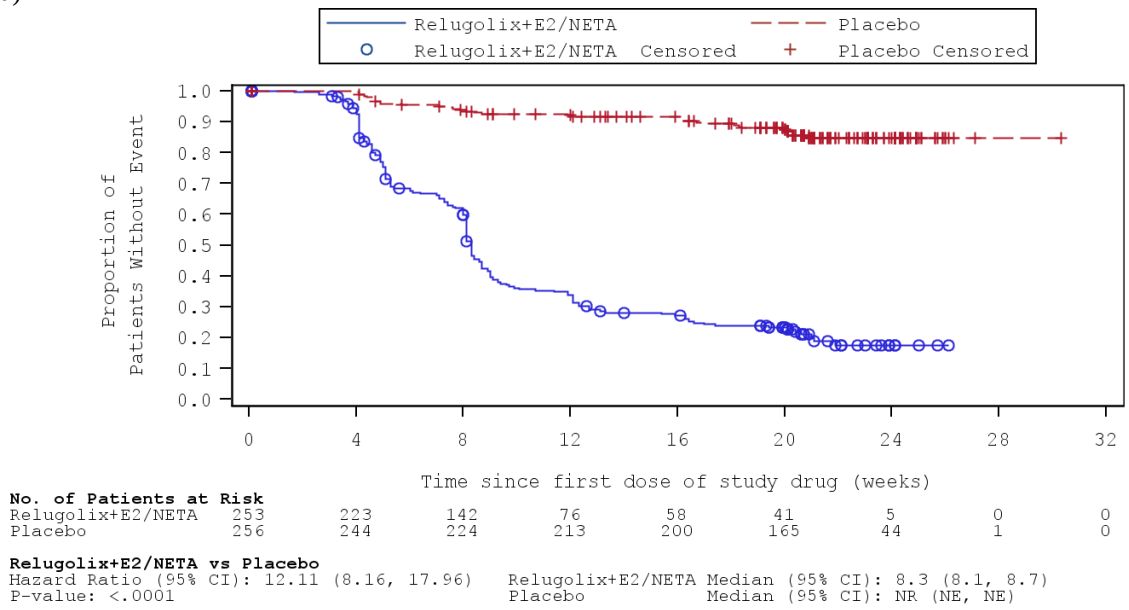
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytischen Zusammenfassung der Einzelkomponenten des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und eine ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

Für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“ deutet der Heterogenitätstest auf eine bedeutsame Heterogenität des Effekts hin ($p = 0,049$; $I^2 = 74$ %) (Abbildung 4-22). Aufgrund des identisches Studiendesign von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist jedoch nicht von einer methodischen Heterogenität auszugehen. Außerdem sind die erfassten Patientencharakteristika hinreichend ähnlich. Die Ursache für die Heterogenität ist daher unklar. Da die Einzelergebnisse der Studien aber gleichgerichtet und deutlich statistisch signifikant sind, wird nachfolgend ein gemeinsamer Effektschätzers angegeben.

So erreichten im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 71,5 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie ein MBL-Volumen von < 80 ml. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,4 Wochen (95 % KI [8,1; 8,7]). In der Placebo-Gruppe erreichten nur 12,9 % der Patientinnen ein dauerhaftes Ansprechen (Abbildung 4-22, Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens wurde in der Placebo-Gruppe nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 12.11 [8.16; 17.96], $p < 0,0001$).

a)



b)

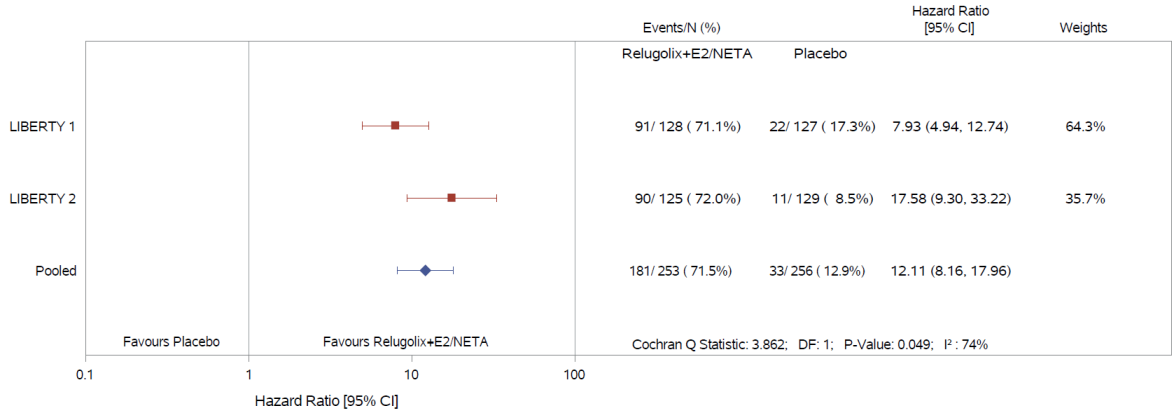


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“

a) HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Cox-Proportionalen-Hazards-Modell. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) wurde beim Modell für LIBERTY 1 nicht berücksichtigt, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population) n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Tabelle 4-50: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)“

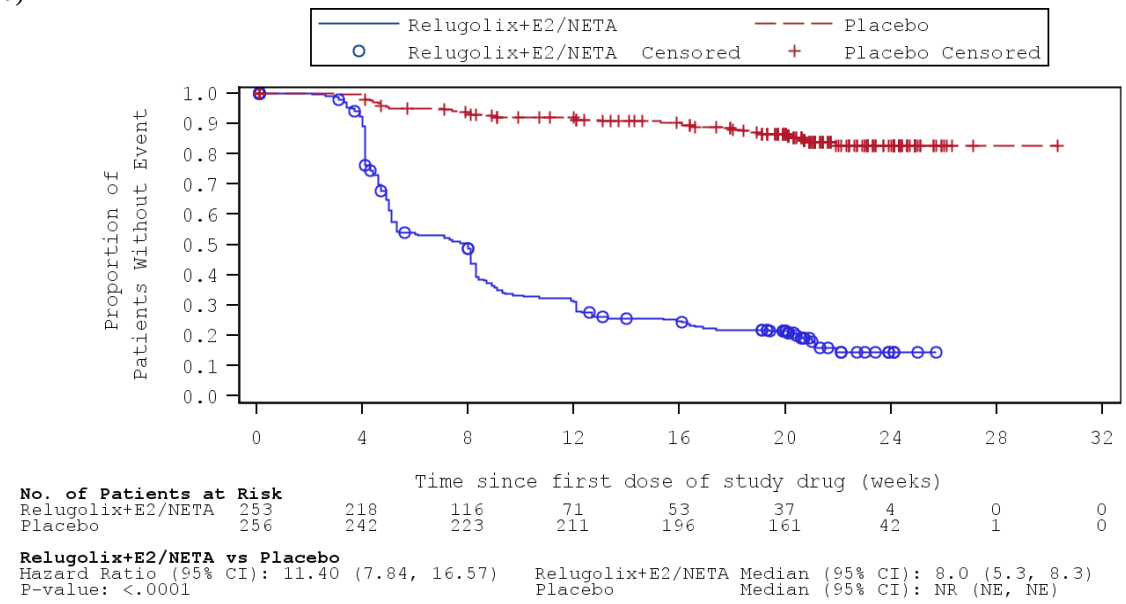
Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml)							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	181 (71,5)	72 (28,5)	8,3 [8,1; 8,7]	NE	12,11 [8,16; 17,96]	< 0,0001
Placebo	256	33 (12,9)	223 (87,1)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not reached*)

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-23). Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sinnvoll.

So erreichten im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 74,3 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine dauerhafte ≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens betrug unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,0 Wochen (95 % KI [5,3; 8,3]). In der Placebo-Gruppe trifft dies nur für 14,1 % der Patientinnen zu (Abbildung 4-23, Tabelle 4-51). Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens wurde in der Placebo-Gruppe nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 11,40 [7,84; 16,57], $p < 0,0001$).

a)



b)

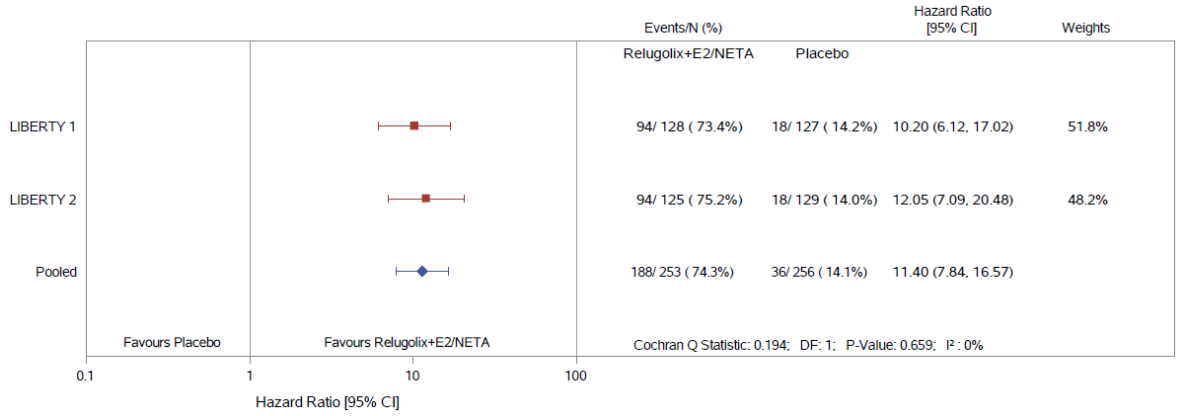


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

a) HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Cox-Proportionalen-Hazards-Modell. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) wurde beim Modell für LIBERTY 1 nicht berücksichtigt, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population) n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Tabelle 4-51: Meta-Analyse für die Einzelkomponente „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“

Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (≥ 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	188 (74,3)	65 (25,7)	8,0 [5,3; 8,3]	NE	11,40 [7,84; 16,57]	< 0,0001
Placebo	256	36 (14,1)	220 (85,9)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not reached*)

Wie auch auf Einzelstudienebene demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens)“ damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.2 Reduktion des MBL-Volumens

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung der Endpunkte zur Reduktion des MBL-Volumens

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden den Patientinnen Sammlungskits mit standardisierten und validierten Monatshygieneartikeln zur Bestimmung des MBL-Volumens zur Verfügung gestellt. Die benutzten, gesammelten Monatshygieneartikel wurden im Rahmen der Visiten dann wieder von den Patientinnen abgegeben. Gleichzeitig wurden bei den Visiten auch venöse Blutproben der Patientinnen gewonnen, um diese für die Kalibrierung verwenden zu können. Außerdem füllten die Patientinnen täglich elektronische Tagebücher (*eDiaries*) aus, in denen unter anderem auch Menstruationsblutungen und die Verwendung der Monatshygieneartikel erfasst wurden. In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde das MBL-Ausgangsvolumen als das durchschnittliche MBL-Volumen aus einem oder zwei aufeinanderfolgenden Screening-Menstruationszyklen ermittelt, abhängig von dem Volumen des gemessenen Blutverlustes: Bei Patientinnen mit einem MBL-Volumen von ≥ 160 ml innerhalb eines Zyklus während des Screeningzeitraums ergab sich das MBL-Ausgangsvolumen aus der letzten Messung, die vor der ersten Einnahme der Studienmedikation durchgeführt wurde. Betrug das MBL-Volumen < 160 ml innerhalb eines Zyklus bei einer Patientin, so wurde das MBL-Ausgangsvolumen definiert als der Durchschnitt des MBL-Volumens aus den beiden Menstruationszyklen innerhalb des Screenings. Um die Sammlung aller Monatshygieneartikel zu gewährleisten, die während des letzten Menstruationszyklus im Rahmen der Studien verwendet wurden, wurde ein Intervall von bis zu 35 Tagen für die Messung des MBL-Volumens im letzten Zyklus festgelegt. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass auch bei Patientinnen, die während dem Studienverlauf weiterhin zyklische Blutungen hatten und deren natürliche Zykluslänge am oberen Ende der Spanne für die Zyklusdauer lag, das MBL-Volumen korrekt und vollständig erfasst wurde. Patientinnen, die von unregelmäßigen, nicht zyklischen Blutungen berichteten, wurden angewiesen, alle zwischen den Visiten verwendeten Monatshygieneartikel bis zu 35 Tage zu sammeln und zurückzugeben. Wenn eine Patientin in den letzten 35 Behandlungstagen keine Monatshygieneartikel zurückgegeben hatte und im eCRF eine Amenorrhoe vermerkt war, wurde ein MBL-Volumen von 0 ml dokumentiert. **Erhebungszeitpunkt:** Die Monatshygieneartikel wurden monatlich im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 eingesammelt. Das Blutvolumen wurde dann mittels alkalischer Hämatin-Methode gemessen. **Analysepopulation:** Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis). **Darstellung im Dossier:** Nachfolgend sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.1 die folgenden Analysen dargestellt: • Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visiten und Gesamteffekt) Zusätzlich wird nachfolgend auf Ebene der Einzelstudien auch die absolute Reduktion des MBL-Volumens dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.2): • Absolute Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Reduktion des MBL-Volumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung aller hier in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 dargestellten Endpunkte zur Reduktion des MBL-Volumens wurde verblindet durchgeführt. Außerdem ist die Messung des MBL-Volumens mittels der alkalischen Hämatin-Methode nicht anfällig für subjektive Verzerrungen. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.1.2.1 Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert

Nachfolgend ist in Tabelle 4-54 die mittlere Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -78,92 Prozentpunkte in LIBERTY 1 bzw. -76,43 Prozentpunkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-54, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -15,91 Prozentpunkte in LIBERTY 1 bzw. -13,90 Prozentpunkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des MBL-Volumens in den

Behandlungsarmen von -63,01 Prozentpunkten [-72,55; -53,47] bzw. -62,53 Prozentpunkten [-74,29; -50,77] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei in LIBERTY 1 -1,35 [-1,63; -1,07] und in LIBERTY 2 -0,98 [-1,24; -0,71]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)“

Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 4							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-65,07 (5,002)	-47,40 [-60,15; -34,64] < 0,0001	-1,06 [-1,38; -0,74]
		Woche 4	70 (54,7)	83,6 (106,25)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-17,67 (4,298)		
		Woche 4	104 (81,9)	176,4 (135,22)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-37,82 (11,759)	-27,28 [-58,00; 3,45] 0,0816	-0,24 [-0,54; 0,06]
		Woche 4	73 (58,4)	146,6 (330,12)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-10,55 (10,466)		
		Woche 4	107 (82,9)	185,0 (132,74)			
Woche 8							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-76,86 (4,987)	-65,85 [-79,25; -52,44] < 0,0001	-1,34 [-1,64; -1,03]
		Woche 8	97 (75,8)	49,0 (104,70)			

Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-11,02 (4,793)		
		Woche 8	107 (84,3)	197,5 (168,35)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-80,83 (4,974)	-69,56 [-82,46; -56,66] < 0,0001	-1,54 [-1,85; -1,23]
		Woche 8	96 (76,8)	53,6 (111,65)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-11,27 (4,768)		
		Woche 8	111 (86,0)	178,4 (130,19)			
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-81,32 (4,947)	-67,34 [-80,77; -53,92] < 0,0001	-1,38 [-1,69; -1,08]
		Woche 12	97 (75,8)	44,8 (105,77)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-13,98 (4,840)		
		Woche 12	102 (80,3)	191,2 (181,56)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-87,29 (5,006)	-76,97 [-90,23; -63,70] < 0,0001	-1,58 [-1,90; -1,26]
		Woche 12	98 (78,4)	30,8 (56,85)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-10,32 (4,960)		
		Woche 12	101 (78,3)	177,2 (140,76)			
Woche 16							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-84,28 (4,515)	-66,68 [-78,95; -54,41] < 0,0001	-1,50 [-1,83; -1,18]
		Woche 16	93 (72,7)	37,1 (111,29)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-17,60 (4,451)		

		Woche 16	93 (73,2)	171,4 (162,18)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-80,86 (5,309)	-61,26 [-75,34; -47,17] < 0,0001	-1,14 [-1,44; -0,84]
		Woche 16	99 (79,2)	42,3 (123,88)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-19,61 (5,243)		
		Woche 16	100 (77,5)	157,4 (105,74)			
Woche 20							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-83,76 (4,777)	-69,11 [-82,14; -56,08] < 0,0001	-1,46 [-1,78; -1,15]
		Woche 20	98 (76,6)	43,6 (162,34)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-14,65 (4,730)		
		Woche 20	96 (75,6)	180,9 (181,85)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-86,64 (4,767)	-71,40 [-84,13; -58,67] < 0,0001	-1,71 [-2,05; -1,38]
		Woche 20	95 (76,0)	34,6 (77,78)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-15,25 (4,835)		
		Woche 20	89 (69,0)	160,3 (96,37)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-82,21 (4,850)	-61,69 [-74,80; -48,57] < 0,0001	-1,33 [-1,64; -1,01]
		Woche 24	89 (69,5)	48,5 (182,02)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-20,53 (4,721)		
		Woche 24	95 (74,8)	157,8 (146,39)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-85,14 (6,276)	-68,75 [-85,83; -51,67] < 0,0001	-1,17 [-1,48; -0,85]
		Woche 24	90 (72,0)	35,9 (80,36)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-16,39 (6,333)		
		Woche 24	91 (70,5)	162,1 (165,13)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-78,92 (3,570)	-63,01 [-72,55; -53,47] < 0,0001	-1,35 [-1,63; -1,07]
		Gesamt	118 (92,2)	52,2 (107,12)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-15,91 (3,488)		
		Gesamt	120 (94,5)	181,6 (145,03)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-76,43 (4,533)	-62,53 [-74,29; -50,77] < 0,0001	-0,98 [-1,24; -0,71]
		Gesamt	116 (92,8)	59.2 (112,13)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211.8 (129,90)	-13,90 (4,422)		
		Gesamt	124 (96,1)	170.6 (105,29)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten. MW (SD) wurden basierend auf den mittleren beobachteten Werten über alle post-Baseline Visiten jeder Patientin berechnet. Patientinnen mit einer bestätigten Amenorrhoe wurde ein Wert von 0 ml zugeordnet.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.
Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“

Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-24 und in Tabelle 4-55 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-24 und in Tabelle 4-55 die mittlere Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere Reduktion des MBL-Volumens beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -79,66 Prozentpunkte (Tabelle 4-55, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -16,56 Prozentpunkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des MBL-Volumens in den Behandlungsarmen von -63,09 Prozentpunkten [-70,67; -55,52] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p = < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei -1,12 [-1,32; -0,93]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

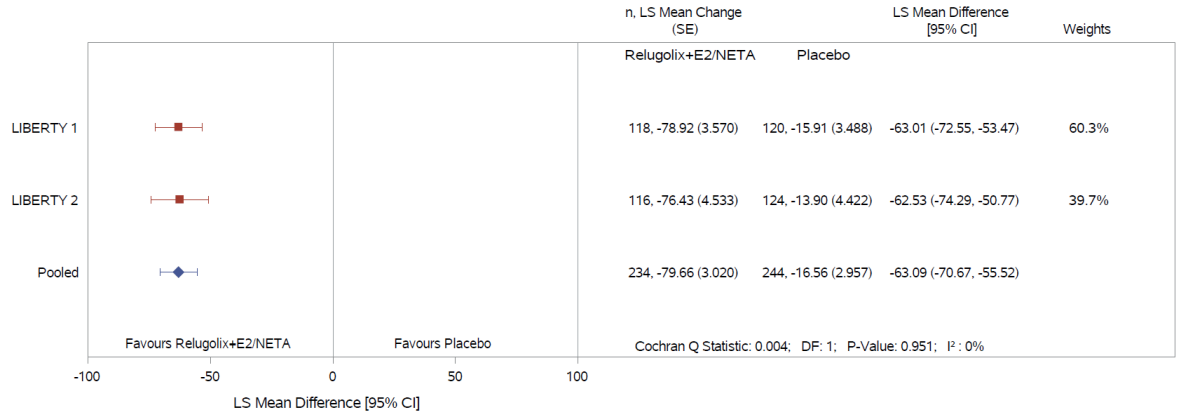


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler.

Tabelle 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 4							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	253 (100,0)	243,0 (182,82)	-54,10 (6,666)	-38,21 [-55,31; -21,11] < 0,0001	-0,44 [-0,65; -0,22]
		Woche 4	143 (56,5)	115,8 (248,48)			
Placebo	256	Woche 0	256 (100,0)	215,2 (127,31)	-15,90 (5,862)		
		Woche 4	211 (82,4)	180,8 (133,71)			
Woche 8							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	253 (100,0)	243,0 (182,82)	-80,82 (3,643)	-68,25 [-77,58; -58,91] < 0,0001	-1,45 [-1,67; -1,23]
		Woche 8	193 (76,3)	51,3 (107,95)			

Placebo	256	Woche 0	256 (100,0)	215,2 (127,31)	-12,58 (3,513)		
		Woche 8	218 (85,2)	187,8 (150,09)			
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	253 (100,0)	243,0 (182,82)	-85,93 (3,645)	-72,41 [-81,88; -62,95] < 0,0001	-1,49 [-1,71; -1,27]
		Woche 12	195 (77,1)	37,7 (84,86)			
Placebo	256	Woche 0	256 (100,0)	215,2 (127,31)	-13,51 (3,588)		
		Woche 12	203 (79,3)	184,2 (162,29)			
Woche 16							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	253 (100,0)	243,0 (182,82)	-84,58 (3,585)	-64,50 [-73,81; -55,18] < 0,0001	-1,31 [-1,53; -1,09]
		Woche 16	192 (75,9)	39,8 (117,67)			
Placebo	256	Woche 0	256 (100,0)	215,2 (127,31)	-20,09 (3,554)		
		Woche 16	193 (75,4)	164,1 (135,71)			
Woche 20							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	253 (100,0)	243,0 (182,82)	-86,76 (3,475)	-69,85 [-78,91; -60,79] < 0,0001	-1,57 [-1,80; -1,34]
		Woche 20	193 (76,3)	39,2 (127,66)			
Placebo	256	Woche 0	256 (100,0)	215,2 (127,31)	-16,91 (3,483)		
		Woche 20	185 (72,3)	171,0 (147,04)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	253 (100,0)	243,0 (182,82)	-85,75 (4,033)	-65,35 [-76,00; -54,70] < 0,0001	-1,24 [-1,46; -1,01]
		Woche 24	179 (70,8)	42,1 (140,18)			
Placebo	256	Woche 0	256 (100,0)	215,2 (127,31)	-20,41 (4,004)		
		Woche 24	186 (72,7)	159,9 (155,43)			

Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	253 (100,0)	243,0 (182,82)	-79,66 (3,020)	-63,09 [-70,67; -55,52] < 0,0001	-1,12 [-1,32; -0,93]
		Gesamt	234 (92,5)	55,6 (109,45)			
Placebo	256	Woche 0	256 (100,0)	215,2 (127,31)	-16,56 (2,957)		
		Gesamt	244 (95,3)	176,0 (126,26)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten. MW (SD) wurden basierend auf den mittleren beobachteten Werten über alle post-Baseline Visiten jeder Patientin berechnet. Patientinnen mit einer bestätigten Amenorrhoe wurde ein Wert von 0 ml zugeordnet.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.2.2 Absolute Reduktion des MBL-Volumens

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Absolute Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert

Nachfolgend ist in Tabelle 4-56 die mittlere Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -200,50 ml in LIBERTY 1 bzw. -214,80 ml in LIBERTY 2 (Tabelle 4-56, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -53,18 ml in LIBERTY 1 bzw. -71,76 ml in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des MBL-Volumens in den Behandlungsarmen von -147,32 ml [-176,30; -118,35] bzw. -143,04 ml [-179,29; -106,79] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 -1,09 [-1,36; -0,81] und in LIBERTY 2 -0,88 [-1,14; -0,61]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)"

Absolute Veränderung des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert (aufgeschlüsselt nach Visite und Gesamteffekt)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW [ml] (SD)[1]**	**Veränderung MW [ml] (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 4							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-171,61 (13,225)	-113,63 [-147,65; -79,61] < 0,0001	-0,92 [-1,24; -0,60]
		Woche 4	70 (54,7)	83,6 (106,25)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-57,98 (11,705)		
		Woche 4	104 (81,9)	176,4 (135,22)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-141,62 (24,873)	-83,69 [-148,51; -18,87] 0,0116	-0,35 [-0,65; -0,05]
		Woche 4	73 (58,4)	146,6 (330,12)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-57,93 (22,736)		
		Woche 4	107 (82,9)	185,0 (132,74)			
Woche 8							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-197,80 (13,301)	-158,51 [-194,34; -122,68] < 0,0001	-1,28 [-1,59; -0,98]
		Woche 8	97 (75,8)	49,0 (104,70)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-39,28 (12,919)		
		Woche 8	107 (84,3)	197,5 (168,35)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-211,47 (16,185)	-148,54 [-190,54; -106,55] < 0,0001	-1,07 [-1,36; -0,78]
		Woche 8	96 (76,8)	53,6 (111,65)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-62,93 (15,663)		
		Woche 8	111 (86,0)	178,4 (130,19)			
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-206,79 (14,326)	-159,19 [-198,09, -120,29] < 0,0001	-1,08 [-1,38; -0,79]
		Woche 12	97 (75,8)	44,8 (105,77)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-47,60 (14,059)		
		Woche 12	102 (80,3)	191,2 (181,56)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-239,35 (14,443)	-175,65 [-213,19; -138,12] < 0,0001	-1,26 [-1,57; -0,96]
		Woche 12	98 (78,4)	30,8 (56,85)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-63,70 (14,317)		
		Woche 12	101 (78,3)	177,2 (140,76)			
Woche 16							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-208,12 (12,436)	-148,20 [-181,85; -114,55] < 0,0001	-1,29 [-1,61; -0,98]
		Woche 16	93 (72,7)	37,1 (111,29)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-59,91 (12,239)		
		Woche 16	93 (73,2)	171,4 (162,18)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-231,05 (15,765)	-143,13 [-184,47; -101,79] < 0,0001	-0,88 [-1,17; -0,59]
		Woche 16	99 (79,2)	42,3 (123,88)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-87,92 (15,610)		
		Woche 16	100 (77,5)	157,4 (105,74)			
Woche 20							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-208,72 (15,573)	-161,25 [-203,80; -118,71] < 0,0001	-1,05 [-1,35; -0,75]
		Woche 20	98 (76,6)	43,6 (162,34)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-47,46 (15,380)		
		Woche 20	96 (75,6)	180,9 (181,85)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-235,78 (14,024)	-157,75 [-194,28; -121,23] < 0,0001	-1,25 [-1,56; -0,93]
		Woche 20	95 (76,0)	34,6 (77,78)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-78,03 (14,061)		
		Woche 20	89 (69,0)	160,3 (96,37)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-209,96 (14,912)	-143,14 [-183,53; -102,74] < 0,0001	-0,96 [-1,27; -0,66]
		Woche 24	89 (69,5)	48,5 (182,02)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-66,83 (14,542)		
		Woche 24	95 (74,8)	157,8 (146,39)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-229,55 (16,876)	-149,47 [-194,35; -104,59] < 0,0001	-0,95 [-1,25; -0,64]
		Woche 24	90 (72,0)	35,9 (80,36)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-80,08 (16,877)		
		Woche 24	91 (70,5)	162,1 (165,13)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	128 (100,0)	239,4 (180,29)	-200,50 (10,809)	-147,32 [-176,30; -118,35] < 0,0001	-1,09 [-1,36; -0,81]
		Gesamt	118 (92,2)	52,2 (107,12)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	218,8 (125,04)	-53,18 (10,611)		
		Gesamt	120 (94,5)	181,6 (145,03)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	125 (100,0)	246,7 (186,03)	-214,80 (14,084)	-143,04 [-179,29; -106,79] < 0,0001	-0,88 [-1,14; -0,61]
		Gesamt	116 (92,8)	59,2 (112,13)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	211,8 (129,90)	-71,76 (13,853)		
		Gesamt	124 (96,1)	170,6 (105,29)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten. MW (SD) wurden basierend auf den mittleren beobachteten Werten über alle post-Baseline Visiten jeder Patientin berechnet. Patientinnen mit einer bestätigten Amenorrhoe wurde ein Wert von 0 ml zugeordnet.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.
Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.3 Erreichen einer Amenorrhoe

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung der Endpunkte zum Erreichen einer Amenorrhoe

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden den Patientinnen Sammlungskits mit standardisierten und validierten Monatshygieneartikeln zur Bestimmung des MBL-Volumens zur Verfügung gestellt. Die benutzten, gesammelten Monatshygieneartikel wurden im Rahmen der Visiten dann wieder von den Patientinnen abgegeben. Gleichzeitig wurden bei den Visiten auch venöse Blutproben der Patientinnen gewonnen, um diese für die Kalibrierung verwenden zu können. Außerdem füllten die Patientinnen täglich elektronische Tagebücher (*eDiaries*) aus, in denen unter anderem auch Menstruationsblutungen und die Verwendung der Monatshygieneartikel erfasst wurden. Um die Sammlung aller Monatshygieneartikel zu gewährleisten, die während des letzten Menstruationszyklus im Rahmen der Studien verwendet wurden, wurde ein Intervall von bis zu 35 Tagen für die Messung des MBL-Volumens im letzten Zyklus festgelegt. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass auch bei Patientinnen, die während dem Studienverlauf weiterhin zyklische Blutungen hatten und deren natürliche Zykluslänge am oberen Ende der Spanne für die Zyklusdauer lag, das MBL-Volumen korrekt und vollständig erfasst wurde. Patientinnen, die von unregelmäßigen, nicht zyklischen Blutungen berichteten, wurden angewiesen, alle zwischen den Visiten verwendeten Monatshygieneartikel bis zu 35 Tage zu sammeln und zurückzugeben. Um das Erreichen einer Amenorrhoe festzustellen, wurde in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 die Abgabe der Monatshygieneartikel erfasst und das MBL-Volumen bestimmt. Zusätzlich wurden auch die Angaben der Patientinnen in ihrem elektronischen Tagebuch berücksichtigt. In ihrem elektronischen Tagebuch dokumentierten die Patientinnen täglich, ob eine Menstruationsblutung auftrat und Monatshygieneartikel verwendet wurden. So wurde ergänzend zur Rückgabe der Monatshygieneartikel erfasst, ob bei Patientinnen im Rahmen der Behandlung mit der Studienmedikation eine Amenorrhoe aufgetreten ist. Um die Definition einer Amenorrhoe zu erfüllen, mussten die Patientinnen somit eine der folgenden genannten Kriterien für zwei aufeinanderfolgende Visiten erfüllen: • Keine Abgabe von Monatshygieneartikel bei zwei aufeinander folgenden Visiten aufgrund einer berichteten Amenorrhoe • Keine Abgabe von Monatshygieneartikel aufgrund einer ausbleibenden Regelblutung; die Patientin berichtete ausschließlich von nicht zyklischen Blutungen / Schmierblutungen; diese traten an nicht mehr als drei aufeinanderfolgenden Tagen auftreten. Außerdem traten insgesamt maximal fünf Blutungstage zwischen zwei Visiten auf. • Abgabe von Monatshygieneartikeln mit einem MBL-Volumen von weniger als 5 ml; die Patientin berichtete ausschließlich von nicht zyklischen Blutungen / Schmierblutungen; diese traten an nicht mehr als drei aufeinanderfolgenden Tagen auf. Außerdem traten insgesamt maximal fünf Blutungstage zwischen zwei Visiten auf. Die Kriterien zur Bestimmung einer Amenorrhoe sind nachfolgend in Tabelle 4-58 zusammengefasst.

Tabelle 4-58: Kriterien zur Bestimmung einer Amenorrhoe

Sammlung und Rückgabe der Monatshygieneartikel	Weitere herangezogene Daten	
	Status der Menstruation (erhoben im Rahmen eines elektronischen Tagebuchs)	**Angaben aus dem elektronischen Tagebuch**
Keine Sammlung von Monatshygieneartikeln aufgrund der Amenorrhoe	• Es wurde kein Start- / Stoppdatum der Menstruation berichtet	• Nicht zutreffend.
Keine Sammlung von Monatshygieneartikels aus anderen Gründen	• Gemäß den Anweisungen für nichtzyklische Blutungsmuster ist das Startdatum der Menstruation angegeben, jedoch kein Stoppdatum der Menstruation vermerkt.	• Daten, die auf seltene, nicht zyklische Blutungen / Schmierblutungen hinweisen, definiert als Blutungen / Schmierblutungen unter Verwendung von Monatshygieneartikeln an nicht mehr als 3 aufeinanderfolgenden Tagen und höchstens 5 Tagen mit Blutungen zwischen zwei Visiten • Mindestens 70 % Vollständigkeit der Eintragsrate in das elektronische Tagebuch
Sammlung von Monatshygieneartikeln mit vernachlässigbar beobachtetem MBL-Volumen; definiert als < 5 ml	• Start- / Stoppdatum der (partiellen) Menstruation berichtet	• Daten, die auf seltene, nicht zyklische Blutungen / Schmierblutungen hinweisen, definiert als Blutungen / Flecken unter Verwendung von Monatshygieneartikeln an nicht mehr als 3 aufeinanderfolgenden Tagen und höchstens 5 Tagen mit Blutungen zwischen zwei Visiten • Mindestens 70% Vollständigkeit der Eintragsrate in das elektronische Tagebuch

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3.1 wurden Responder definiert als Patientinnen, die ein Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode.

Zusätzlich wird nachfolgend in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3.2 deskriptiv dargestellt, wie viele Patientinnen eine dauerhafte Amenorrhoe erreichten. Eine dauerhafte Amenorrhoe lag vor, wenn die Patientinnen eine Amenorrhoe (gemäß den Kriterien in Tabelle 4-58) erreichten und dieser Zustand bis Studienende zu Woche 24 bestand.

Erhebungszeitpunkt:

Die Monatshygieneartikel wurden monatlich im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 eingesammelt. Das Blutvolumen wurde dann mittels alkalischer Hämatin-Methode gemessen.

Analysepopulation:

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3.1 sind die nachfolgend aufgeführten Analysen dargestellt:

- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben

Zusätzlich wird *post-hoc* deskriptiv die folgende Analyse dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3.2):

- *Post-hoc* definierte Analyse: Patientinnen mit einer dauerhaften Amenorrhoe

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3.3 werden die folgenden Analysen dargestellt:

- Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3.4 werden die folgenden Analysen dargestellt:

- Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Erreichen einer Amenorrhoe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung aller hier in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3 dargestellten Endpunkte zum Erreichen einer Amenorrhoe wurde verblindet durchgeführt. Außerdem ist die Messung des MBL-Volumens mittels der alkalischen Hämatin-Methode nicht anfällig für subjektive Verzerrungen. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.1.3.1 Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-60 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 52,3 % bzw. 50,4 % der Patientinnen eine Amenorrhoe (Tabelle 4-60). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 5,5 % bzw. 3,1 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 9,41 [4,50; 19,70], p < 0,0001 bzw. 13,21 [5,51; 31,68], p < 0,0001).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	67 (52,3)	19,04 [8,23; 44,06]	9,41 [4,50; 19,70]	0,47 [0,37; 0,57]	< 0,0001
Placebo	127	7 (5,5)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	63 (50,4)	27,57 [10,41; 72,99]	13,21 [5,51; 31,68]	0,48 [0,38; 0,57]	< 0,0001
Placebo	129	4 (3,1)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

Die Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ demonstriert somit über beide Studien hinweg einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

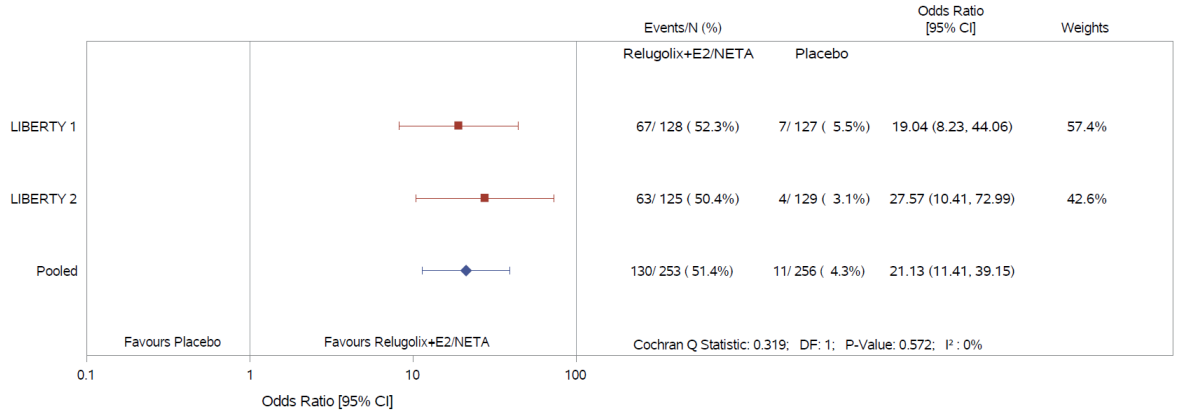
Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

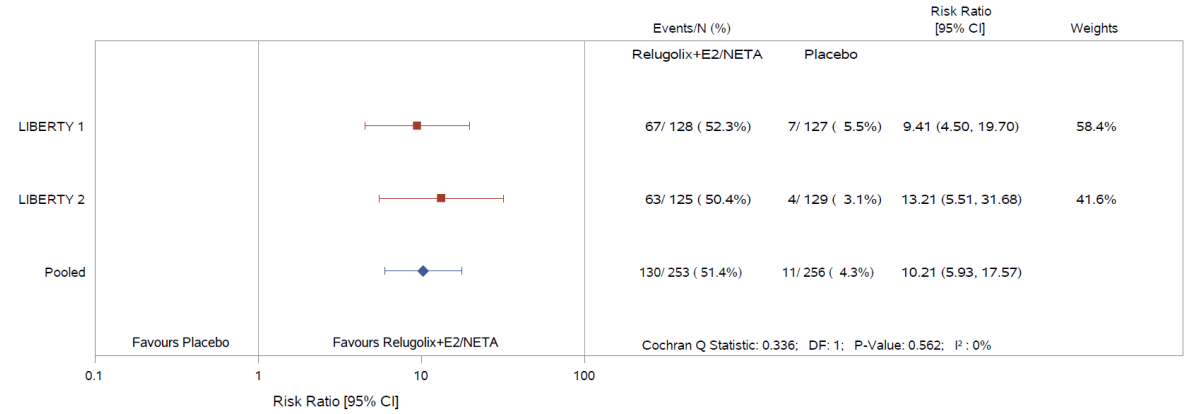
In Abbildung 4-25 und in Tabelle 4-61 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Abbildung 4-25 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

(RR [95 % KI]: 10,21 [5,93; 17,57], p < 0,0001). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

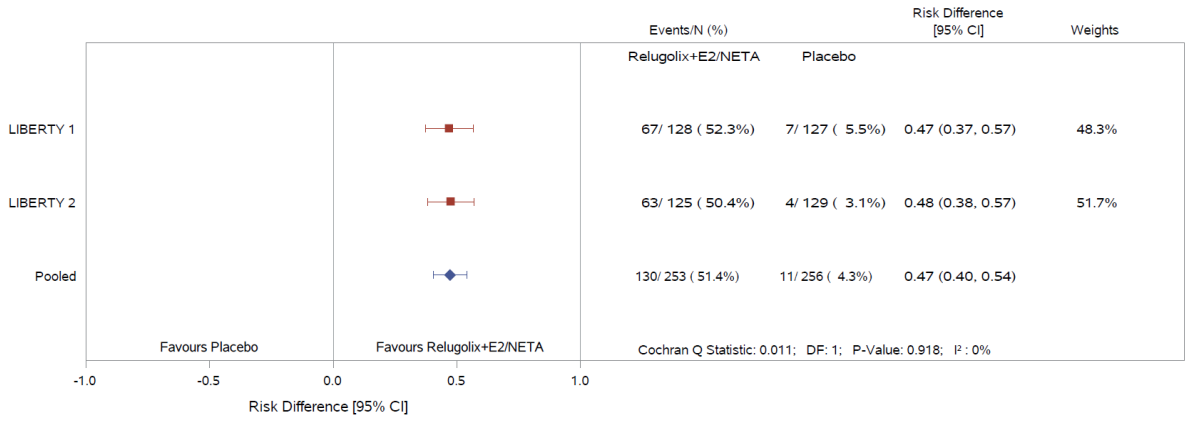


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

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

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

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

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

Tabelle 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“

Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	130 (51,4)	21,13 [11,41; 39,15]	10,21 [5,93; 17,57]	0,47 [0,40; 0,54]	< 0,0001
Placebo	256	11 (4,3)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Wie auch auf Einzelstudienebene demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstage erreicht haben“ damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.3.2 Patientinnen mit einer dauerhaften Amenorrhoe

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Patientinnen mit einer dauerhaften Amenorrhe" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patientinnen mit einer dauerhaften Amenorrhoe

Zusätzlich werden nachfolgend deskriptiv die dauerhaften Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten, dargestellt. Diese Responder-Analyse gibt an, wie viele der Patientinnen dauerhaft, d.h. ab der angegebenen Woche bis zum Ende der Studie, eine Amenorrhoe erreicht haben.

Während in der Placebo-Gruppe zu Woche 8 keine Patientin (LIBERTY 1) bzw. 0,8 % (LIBERTY 2) der Patientinnen diesen Endpunkt erreichten, erreichten unter Relugolix-Kombinationstherapie bereits 23,4 % (LIBERTY 1) bzw. 15,2 % (LIBERTY 2) der Patientinnen eine Amenorrhoe, die bis zum Ende der Studie bestehen blieb (Tabelle 4-62). Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zeigt sich zu Woche 12 in LIBERTY 1 bzw. in LIBERTY 2 bereits ein dauerhaftes Ansprechen bei 38,3 % bzw. 35,2 % der Patientinnen. Diese Patientinnen erreichten damit bereits 12 Wochen nach Behandlungsbeginn eine dauerhafte Amenorrhoe. Dagegen trifft dies in der Placebo-Gruppe nur jeweils bei 0,8 % der Patientinnen in LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 zu. Dieser Trend zeigt sich konstant über alle nachfolgenden Visiten hinweg (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Patientinnen mit einer dauerhaften Amenorrhoe" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientinnen mit dauerhafter Amenorrhoe, aufgeschlüsselt nach Visiten				
	LIBERTY 1		**LIBERTY 2**	
Behandlung	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Woche 8				
Relugolix+E2/NETA	128	30 (23,4)	125	19 (15,2)
Placebo	127	0	129	1 (0,8)
Woche 12				
Relugolix+E2/NETA	128	49 (38,3)	125	44 (35,2)
Placebo	127	1 (0,8)	129	1 (0,8)
Woche 16				
Relugolix+E2/NETA	128	57 (44,5)	125	50 (40,0)
Placebo	127	2 (1,6)	129	2 (1,6)
Woche 20				
Relugolix+E2/NETA	128	62 (48,4)	125	57 (45,6)
Placebo	127	4 (3,1)	129	2 (1,6)

Woche 24				
Relugolix+E2/NETA	128	67 (52,3)	125	63 (50,4)
Placebo	127	7 (5,5)	129	4 (3,1)
N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N;				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Darstellung der gepoolten Daten für den Endpunkt: „Patientinnen mit einer dauerhaften Amenorrhoe“

Zusätzlich werden nachfolgend die deskriptiven Daten aus LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zu den dauerhaften Responder-Raten, aufgeschlüsselt nach Visiten, gepoolt dargestellt (Tabelle 4-63). Während in der Placebo-Gruppe ab Woche 8 bis Studienende nur 0,4 % der Patientinnen diesen Endpunkt erreichten, zeigten bereits 19,4 % der Patientinnen, die die Relugolix-Kombinationstherapie erhielten, eine dauerhafte Amenorrhoe bis Studienende. Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zeigt sich zu Woche 12 bereits ein dauerhaftes Ansprechen bei 36,8 % der Patientinnen. Dagegen trifft dies in der Placebo-Gruppe nur bei 0,8 % der Patientinnen zu. Dieser Trend zeigt sich wie auch auf Ebene der Einzelstudien konstant über alle nachfolgenden Visiten hinweg (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-63: Gepoolte Daten für den Endpunkt „Patientinnen mit einer dauerhafter Amenorrhoe“

Patientinnen mit dauerhafter Amenorrhoe, aufgeschlüsselt nach Visiten		
	Gepoolte Daten	
Behandlung	**N**	**n (%)**
Woche 8		
Relugolix+E2/NETA	253	49 (19,4)
Placebo	256	1 (0,4)
Woche 12		
Relugolix+E2/NETA	253	93 (36,8)
Placebo	256	2 (0,8)

Woche 16		
Relugolix+E2/NETA	253	107 (42,3)
Placebo	256	4 (1,6)
Woche 20		
Relugolix+E2/NETA	253	119 (47,0)
Placebo	256	6 (2,3)
Woche 24		
Relugolix+E2/NETA	253	130 (51,4)
Placebo	256	11 (4,3)
N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N		

Für diesen deskriptiv dargestellten Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.3.3 Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-64 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 60,9 % bzw. 56,8 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine Amenorrhoe (Tabelle 4-64). Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 5,3 Wochen (95 % KI [5,0; 9,1]) bzw. 8,9 Wochen (95 % KI [5,3; 16,3]) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Dagegen erreichten in der Placebo-Gruppe nur 7,9 % bzw. 8,5 % der Patientinnen eine Amenorrhoe. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens wurde in der Placebo-Gruppe weder in LIBERTY 1 noch in LIBERTY 2 erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 14,09 [7,25; 27,37], p < 0,0001 bzw. 10,57 [5,57; 20,05], p < 0,0001).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	78 (60,9)	50 (39,1)	5,3 [5,0; 9,1]	NE	14,09 [7,25; 27,37]	< 0,0001
Placebo	127	10 (7,9)	117 (92,1)	NR [NE; NE]			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	71 (56,8)	54 (43,2)	8,9 [5,3; 16,3]	NE	10,57 [5,57; 20,05]	< 0,0001
Placebo	129	11 (8,5)	118 (91,5)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] Das HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not reached*)

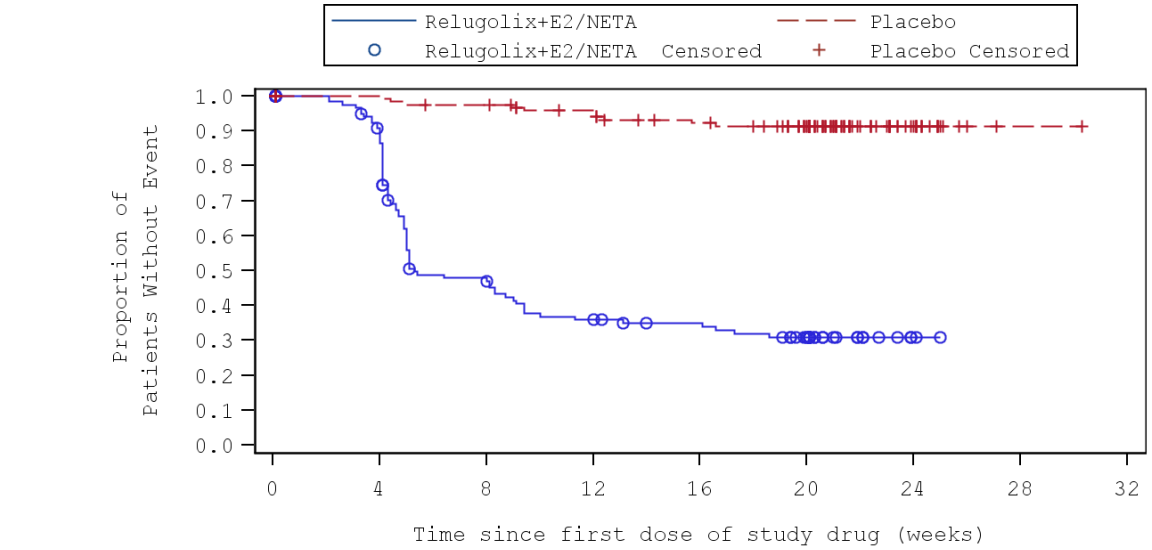


Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ in LIBERTY 1

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

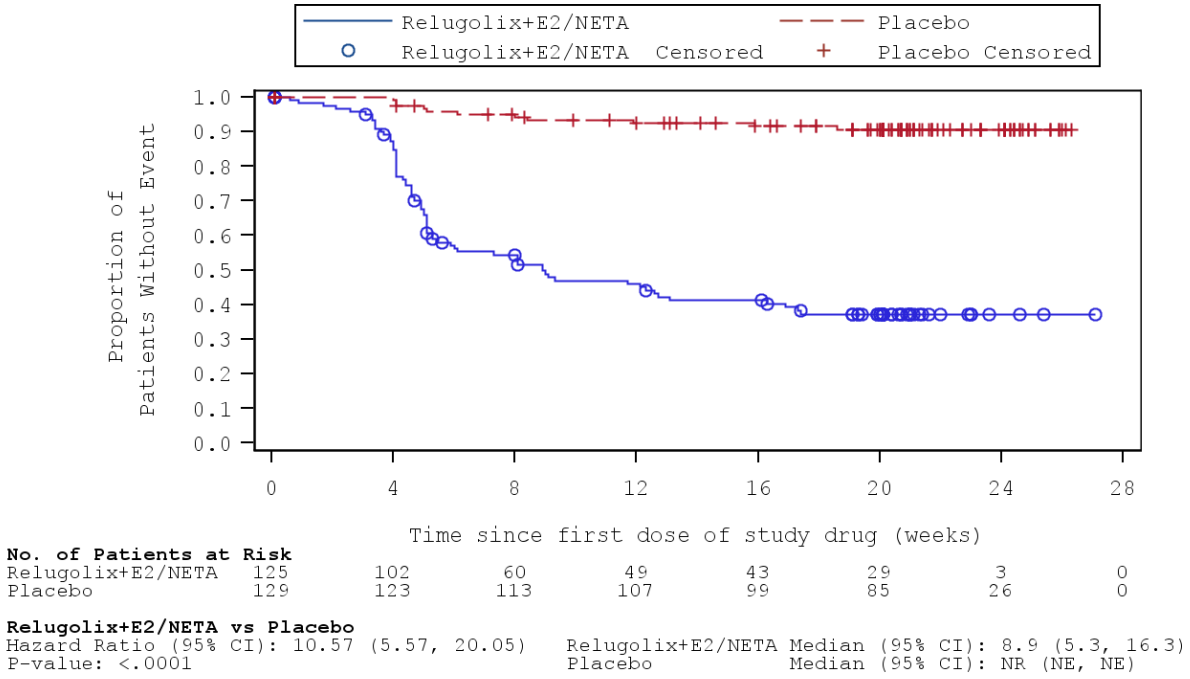


Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ in LIBERTY 2

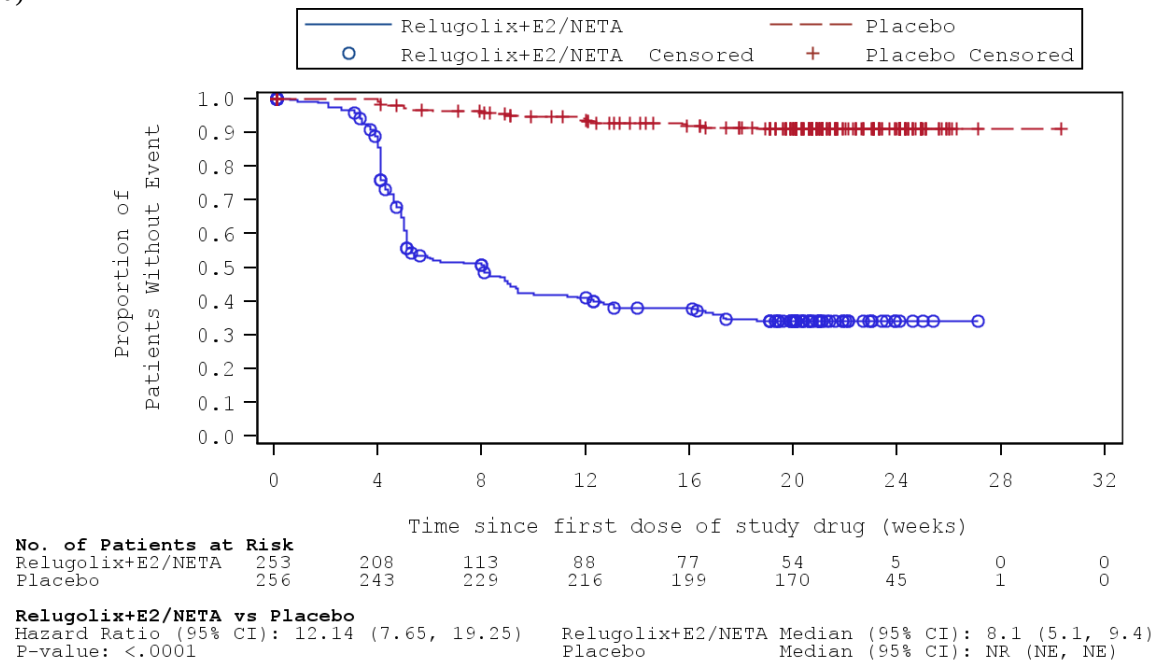
HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-34). Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %).), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sinnvoll.

Im Zeitraum von Beginn der Studie bis zu Woche 24 erreichten 58,9 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine Amenorrhoe. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 8,1 Wochen (95 % KI [5,1; 9,4]). In der Placebo-Gruppe erreichten nur 8,2 % der Patientinnen eine Amenorrhoe (Abbildung 4-34, Tabelle 4-65). Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe wurde in der Placebo-Gruppe nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 12,14 [7,65; 19,25], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

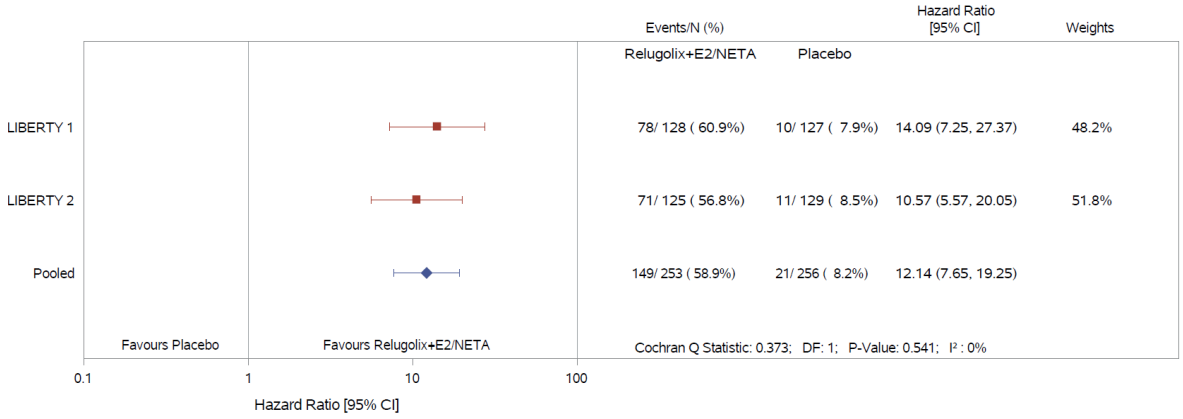


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“

a) HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Cox-Proportionalen-Hazards-Modell. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) wurde beim Modell für LIBERTY 1 nicht berücksichtigt, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
DF: *Degrees of Freedom*; HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)
n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Tabelle 4-65: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“

Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	149 (58,9)	104 (41,1)	8,1 [5,1; 9,4]	NE	12,14 [7,65; 19,25]	< 0,0001
Placebo	256	21 (8,2)	235 (91,8)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not reached*)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.3.4 Zeit bis zum Erreichen einer *dauerhaften* Amenorrhoe

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zum Erreichen einer *dauerhaften* Amenorrhoe

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-66 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung 52,3 % bzw. 50,4 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine dauerhafte Amenorrhoe (Tabelle 4-66). Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 11,3 Wochen (95 % KI [5,1; 18,6]) bzw. 16,3 Wochen (95 % KI [8,1; NE]) in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Dagegen erreichten in der Placebo-Gruppe nur 5,5 % bzw. 3,1 % der Patientinnen eine Amenorrhoe. Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe wurde in der Placebo-Gruppe weder in LIBERTY 1 noch in LIBERTY 2 erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 15,07 [6,90; 32,91], p < 0,0001 bzw. 25,49 [9,23; 70,39], p < 0,0001).

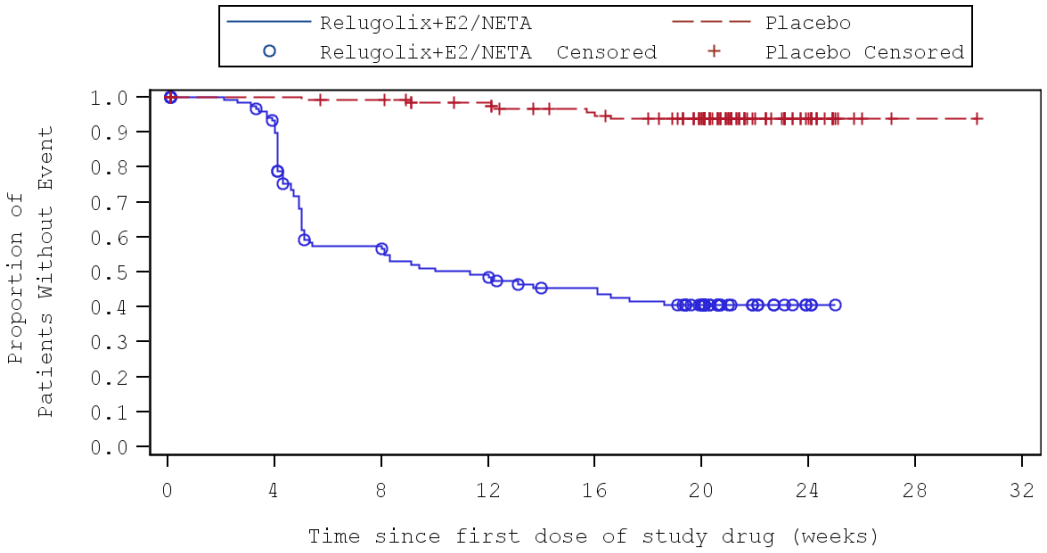
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	67 (52,3)	61 (47,7)	11,3 [5,1;18,6]	NE	15,07 [6,90; 32,91]	< 0,0001
Placebo	127	7 (5,5)	120 (94,5)	NR [NE; NE]			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	63 (50,4)	62 (49,6)	16,3 [8,1; NE]	NE	25,49 [9,23; 70,39]	< 0,0001
Placebo	129	4 (3,1)	125 (96,9)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] Das HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; HR: *Hazard Ratio*



No. of Patients at Risk

Relugolix+E2/NETA	128	109	64	54	46	34	3	0	0
Placebo	127	120	118	112	104	88	19	1	0

Relugolix+E2/NETA vs Placebo
Hazard Ratio (95% CI): 15.07 (6.90, 32.91)
P-value: <.0001

Relugolix+E2/NETA Median (95% CI): 11.3 (5.1, 18.6)
Placebo Median (95% CI): NR (NE, NE)

Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“ in LIBERTY 1

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

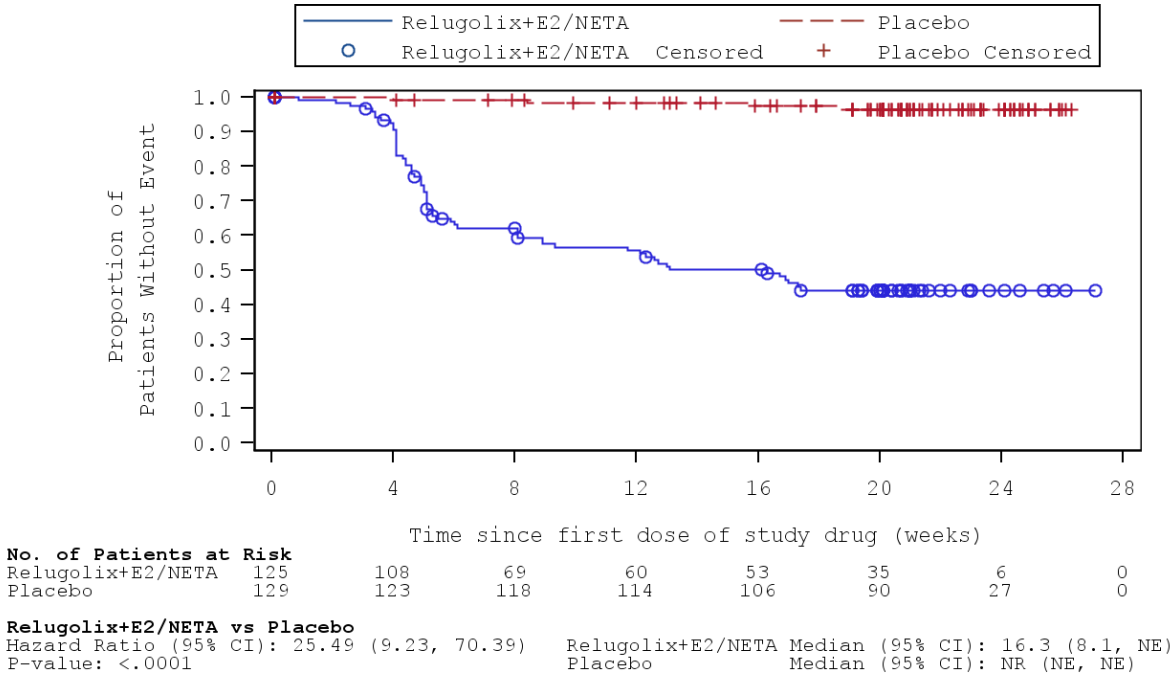


Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“ in LIBERTY 2

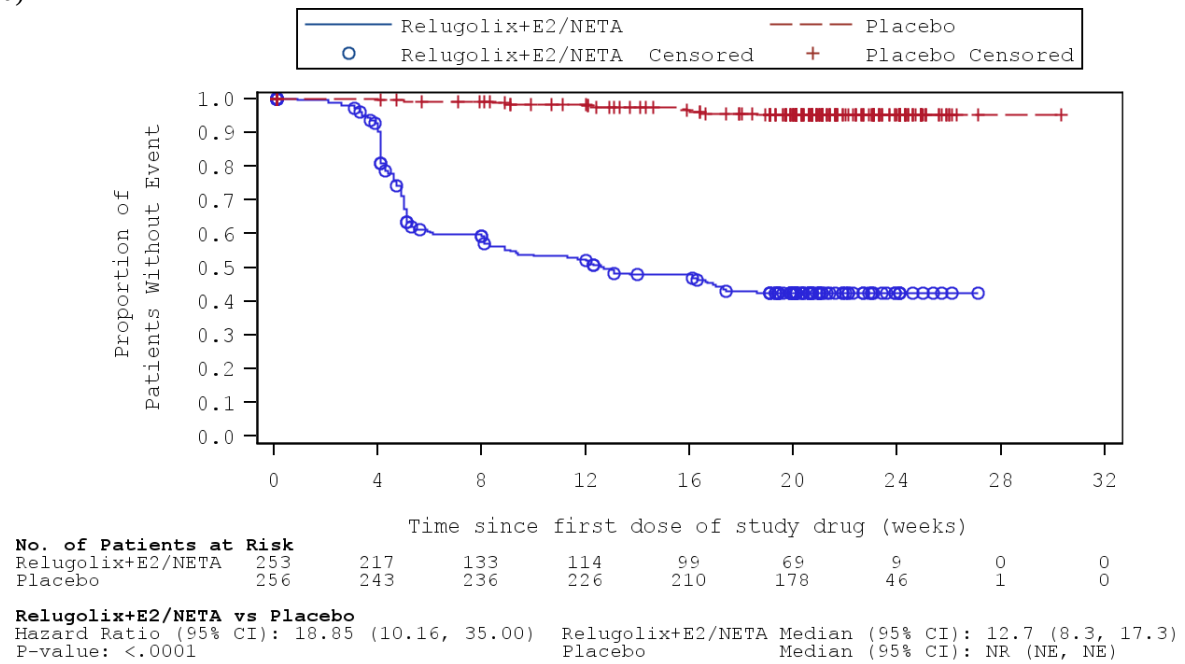
HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen einer *dauerhaften* Amenorrhoe“

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-31). Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %).), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sinnvoll.

Im Zeitraum von Beginn der Studie bis zu Woche 24 erreichten 51,4 % der Patientinnen unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie eine dauerhafte Amenorrhoe. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 12,7 Wochen (95 % KI [8,3; 17,3]). In der Placebo-Gruppe erreichten nur 4,3 % der Patientinnen eine Amenorrhoe (Abbildung 4-31, Tabelle 4-67). Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe wurde in der Placebo-Gruppe nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie statistisch signifikant (HR [95 % KI]: 18,85 [10,16; 35,00], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

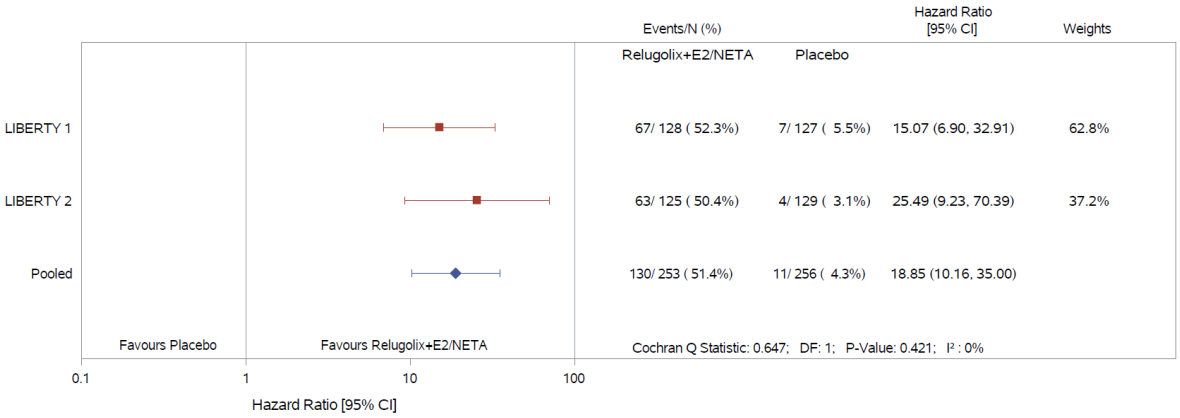


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“

a) HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Cox-Proportionalen-Hazards-Modell. Die gepoolte Analyse wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) wurde beim Modell für LIBERTY 1 nicht berücksichtigt, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml und Rest der Welt“ zugeordnet waren. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
DF: *Degrees of Freedom*; HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population) n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Tabelle 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe“

Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	130 (51,4)	123 (48,6)	12,7 [8,3; 17,3]	NE	18,85 [10,16; 35,00]	< 0,0001
Placebo	256	11 (4,3)	245 (95,7)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells mit Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not reached*)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.4 Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung der Endpunkte zur numerischen Rating-Skala (NRS) für Uterusmyom-bedingte Schmerzen

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 trugen die Patientinnen täglich in ihrem elektronischen Tagebuch (*eDiary*) die maximale Intensität ihrer Uterusmyom-bedingten Schmerzen ein. Der Schmerz wurde von den Patientinnen dabei anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS) eingestuft. Auf dieser 11-Punkte-Skala entspricht ein Wert von 0 keinem Schmerz, ein Wert von 1 bis 3 einem leichten Schmerz, Werte zwischen 4 und 6 mäßigem Schmerz und Werte von 7 bis 10 einem starken Schmerz [40].Die Patientinnen führten dieses elektronische Tagebuch vom Beginn des Screenings bis Studienende. Responder wurden dabei für die Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.1 definiert als Patientinnen, die einen maximalen NRS-Score ≤ 1 in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben, gemessen anhand NRS. Der maximale NRS-Score entspricht dem maximalen NRS-Score während der letzten 35 Behandlungstage. Bei fehlenden Werten innerhalb der letzten 35 Behandlungstage ergibt sich der maximale NRS-Score aus den nicht fehlenden Werten. Der maximale NRS-Score zu Baseline entspricht dem maximalen NRS-Score innerhalb der letzten 35 Tagen vor Randomisierung. Für die Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.2 wurden Responder definiert als Patientinnen, die mindestens eine 30 % Reduktion des maximalen NRS-Scores in den letzten 35 Behandlungstagen gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben, gemessen anhand der NRS. Der maximale NRS-Score entspricht dem maximalen NRS-Score während der letzten 35 Behandlungstage. Bei fehlenden Werten innerhalb der letzten 35 Behandlungstage ergibt sich der maximale NRS-Score aus den nicht fehlenden Werten. Der maximale NRS-Score zu Baseline entspricht dem maximalen NRS-Score innerhalb der letzten 35 Tagen vor Randomisierung. **Erhebungszeitpunkt:** Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs innerhalb des Screening-Zeitraums sowie während der gesamten Behandlungsdauer (Woche 0 bis Woche 24). **Analysepopulation:** Im CSR von LIBERTY 1 / LIBERTY 2 wurde diese Analyse basierend auf der *Pain Evaluable Population* durchgeführt. Diese ist definiert als Patientinnen der mITT-Population, die einen maximalen NRS-Score von ≥ 4 zu Baseline aufwiesen und an mindestens 28 Tagen [80 % der letzten 35 Behandlungstage] NRS-Scores in ihrem elektronischen Tagebuch eingetragen hatten. Die Analyse wurde im hier vorliegenden Dossier zusätzlich *post-hoc* basierend auf der gesamten mITT-Population berechnet. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis). **Darstellung im Dossier:** In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.1 sind die folgenden Analysen dargestellt: • Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*) *Post-hoc* definierte Sensitivitätsanalysen basierend auf der gesamten mITT-Population:

- Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.2 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)

In Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.3 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)

Post-hoc definierte Sensitivitätsanalysen basierend auf der gesamten mITT-Population:

- Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur numerischen Rating-Skala (NRS) für Uterusmyom-bedingte Schmerzen

in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einem NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage“ wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde im Rahmen der *post-hoc* durchgeführten Analyse umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.1.4.1 Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-70 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 43,1 % bzw. 47,1 % der Patientinnen der *Pain Evaluable Population* einen maximalen NRS-Score von ≤ 1 (Tabelle 4-70). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 10,1 % bzw. 17,1 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 4,18 [1,96; 8,91], p < 0,0001 bzw. 2,76 [1,61; 4,73], p < 0,0001).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einem NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	58	25 (43,1)	6,69 [2,61; 17,11]	4,18 [1,96; 8,91]	0,33 [0,18; 0,48]	< 0,0001
Placebo	69	7 (10,1)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	68	32 (47,1)	4,42 [2,08; 9,40]	2,76 [1,61; 4,73]	0,30 [0,16; 0,44]	< 0,0001
Placebo	82	14 (17,1)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

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

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

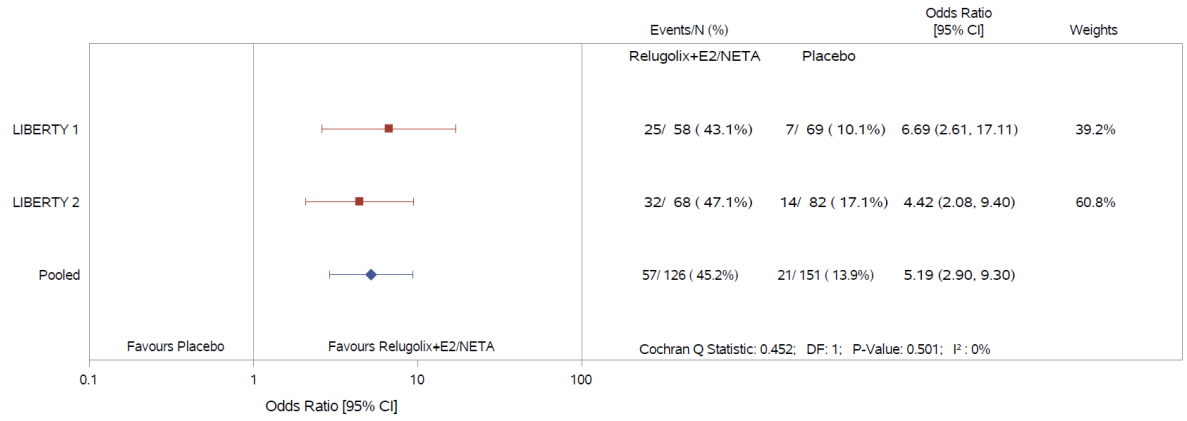
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“

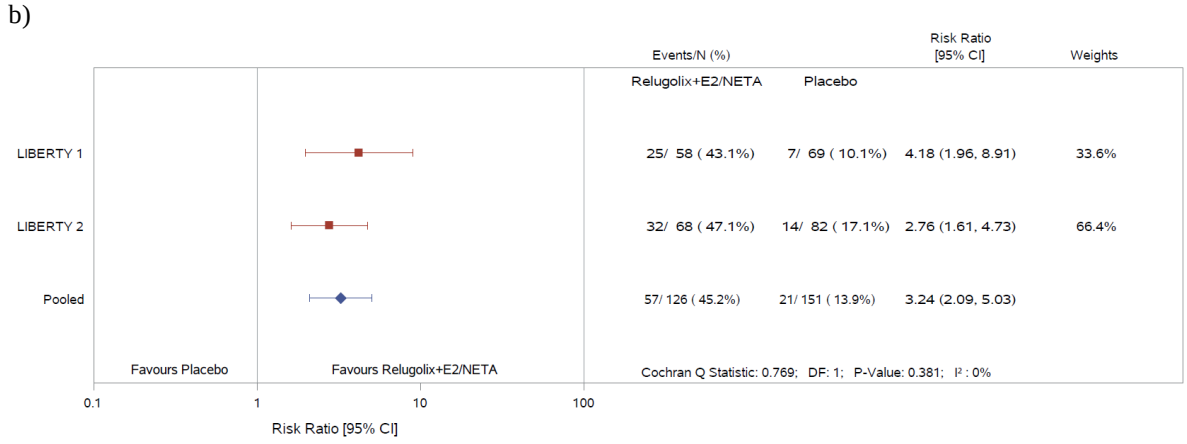
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-32 und in Tabelle 4-71 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Abbildung 4-32 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ (RR [95 % KI]: 3,24 [2,09; 5,03], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

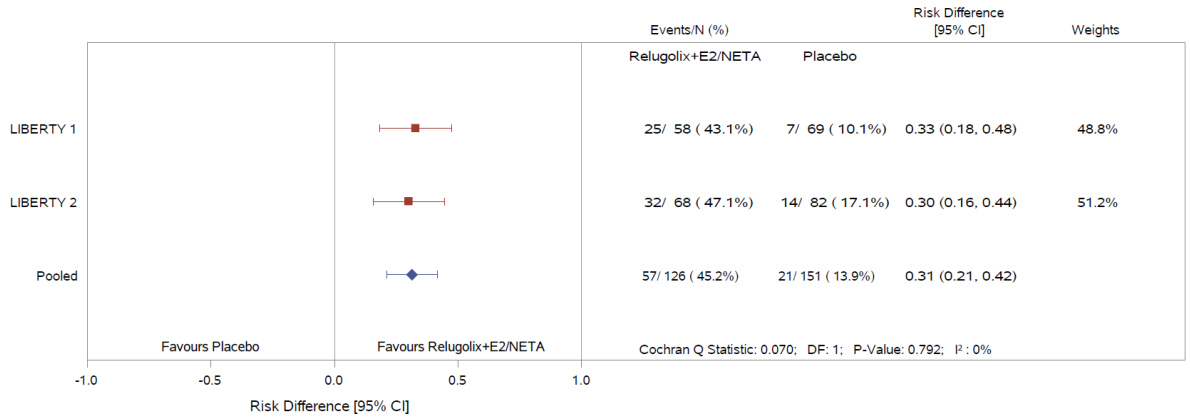


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*) “

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) als feste Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-71: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“

Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	126	57 (45,2)	5,19 [2,90; 9,30]	3,24 [2,09; 5,03]	0,31 [0,21; 0,42]	< 0,0001
Placebo	151	21 (13,9)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Wie auch auf Einzelstudienebene demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar

a. Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage“ basierend auf der gesamten mITT-Population

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)

Zusätzlich wurde nachfolgend im Rahmen einer *post-hoc* durchgeführten Analyse der Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage in der gesamten mITT-Population bestimmt.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“ aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-72 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 48,4 % bzw. 44,8 % der Patientinnen der gesamten mITT-Population einen maximalen NRS-Score von ≤ 1 (Tabelle 4-72). Im Placebo-Arm trifft dies auf 21,3 % bzw. 26,4 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,28 [1,56; 3,33], p < 0,0001 bzw. 1,71 [1,21; 2,42], p = 0,0018). Die Ergebnisse dieser Analyse unter Berücksichtigung der gesamten mITT-Population spiegeln somit die Ergebnisse der *Pain Evaluable Population* für diesen Endpunkt wider.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	62 (48,4)	3,50 [2,02; 6,05]	2,28 [1,56; 3,33]	0,27 [0,16; 0,38]	< 0,0001
Placebo	127	27 (21,3)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	56 (44,8)	2,32 [1,37; 3,96]	1,71 [1,21; 2,42]	0,19 [0,07; 0,30]	0,0018
Placebo	129	34 (26,4)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

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

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

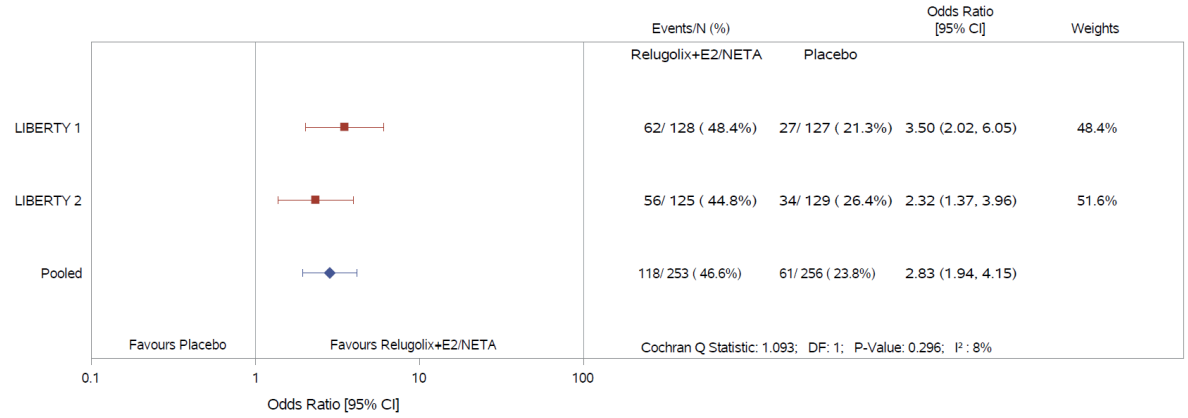
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“

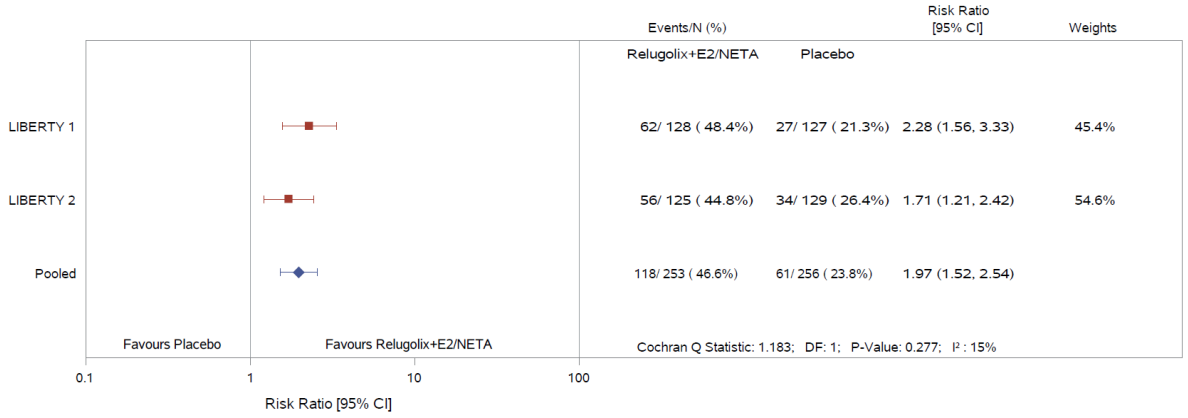
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-33 und in Tabelle 4-73 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 15$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Abbildung 4-33 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“ (RR [95 % KI]: 1,97 [1,52; 2,54], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

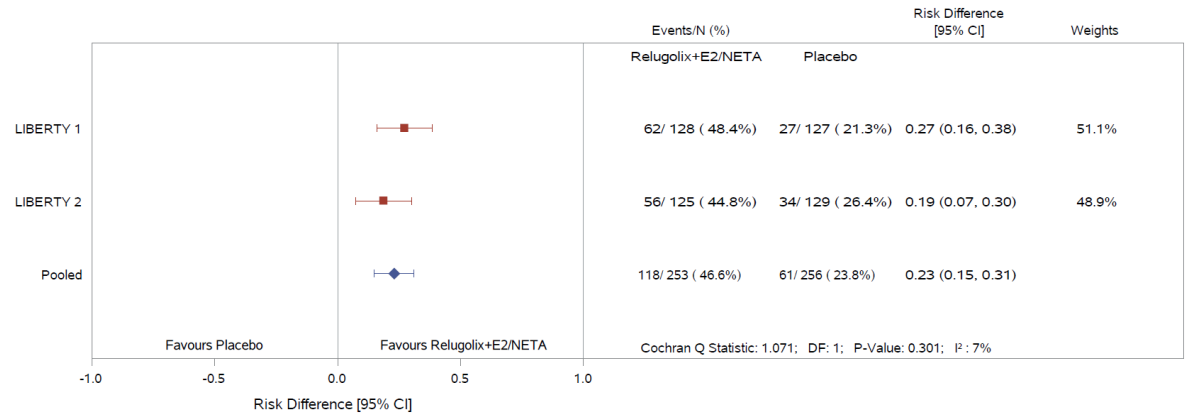


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT) “

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) als feste Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-73: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“

Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	118 (46,6)	2,83 [1,94; 4,15]	1,97 [1,52; 2,54]	0,23 [0,15; 0,31]	< 0,0001
Placebo	256	61 (23,8)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.4.2 Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-74 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 72,4 % bzw. 70,6 % der Patientinnen der *Pain Evaluable Population* eine ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 4-74). Im Placebo-Arm trifft dies auf 39,1 % bzw. 41,5 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,85 [1,33; 2,59], p < 0,0002 bzw. 1,71 [1,27; 2,30], p < 0,0004).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	58	42 (72,4)	4,09 [1,93; 8,68]	1,85 [1,33; 2,59]	0,33 [0,17; 0,50]	0,0002
Placebo	69	27 (39,1)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	68	48 (70,6)	3,45 [1,73; 6,86]	1,71 [1,27; 2,30]	0,29 [0,14; 0,44]	0,0004
Placebo	82	34 (41,5)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

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

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

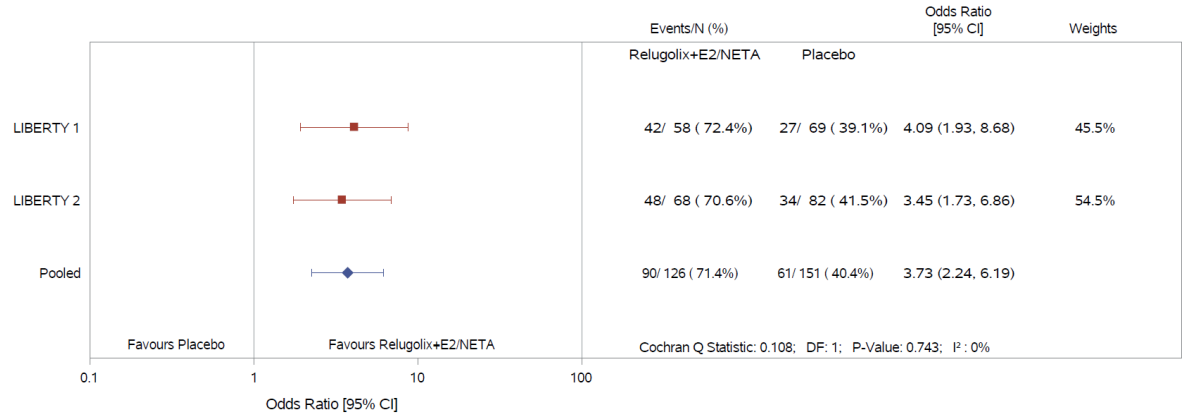
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“

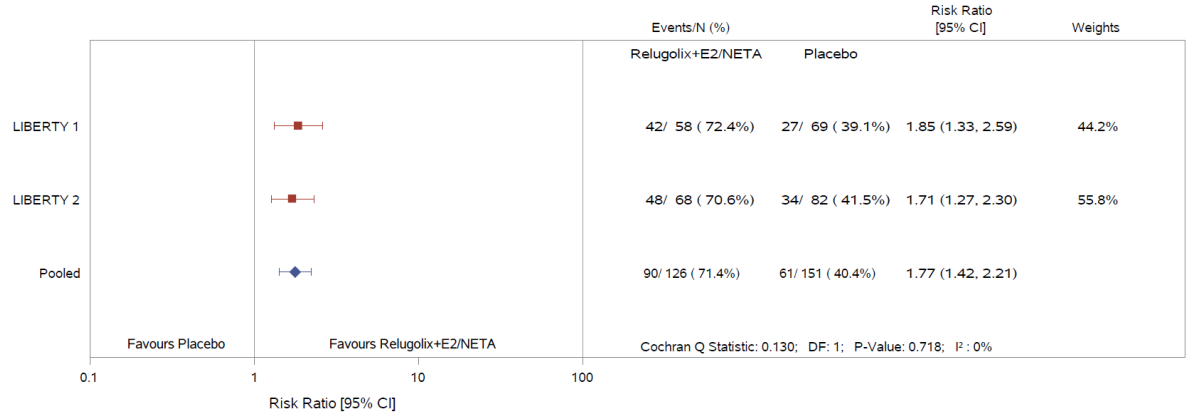
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-34 und in Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Abbildung 4-34 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*) (RR [95 % KI]: 1,77 [1,42; 2,21], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

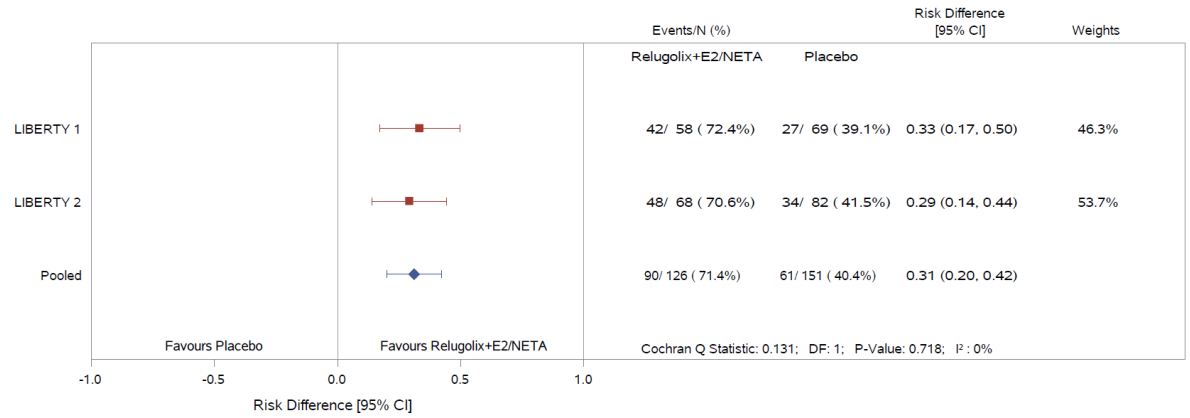


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*) “

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) als feste Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-75: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“

Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores während der letzten 35 Behandlungstage gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	126	90 (71,4)	3,73 [2,24; 6,19]	1,77 [1,42; 2,21]	0,31 [0,20; 0,42]	< 0,0001
Placebo	151	61 (40,4)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.4.3 Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)"

Nachfolgend ist in Tabelle 4-76 sowie in Abbildung 4-35 (LIBERTY 1) und Abbildung 4-36 (LIBERTY 2) die mittlere Reduktion des maximalen NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -3,93 Punkte in LIBERTY 1 bzw. -4,14 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-76, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des maximalen NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,47 Punkte in LIBERTY 1 bzw. -2,14 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des MBL-Volumens in den Behandlungsarmen von -2,45 Prozentpunkten [-3,26; -1,65] bzw. -2,01 Punkten [-2,81; -1,20] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 -0,86 [-1,23; -0,50] und in LIBERTY 2 -0,68 [-1,00; -0,35]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 4							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	58	Woche 0	58 (100,0)	7,4 (1,91)	-2,47 (0,347)	-1,81 [-2,74; -0,89] 0,0002	-0,69 [-1,05; -0,34]
		Woche 4	58 (100,0)	4,9 (2,91)			
Placebo	69	Woche 0	69 (100,0)	7,0 (1,95)	-0,66 (0,321)		
		Woche 4	69 (100,0)	6,3 (2,74)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	68	Woche 0	68 (100,0)	7,1 (2,18)	-2,33 (0,306)	-1,31 [-2,11; -0,51] 0,0016	-0,53 [-0,85; -0,20]
		Woche 4	68 (100,0)	4,8 (3,01)			
Placebo	82	Woche 0	82 (100,0)	7,0 (1,95)	-1,03 (0,280)		

		Woche 4	82 (100,0)	6,0 (2,52)			
Woche 8							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	58	Woche 0	58 (100,0)	7,4 (1,91)	-4,07 (0,347)	-3,05 [-3,97; -2,12] < 0,0001	-1,18 [-1,56; -0,80]
		Woche 8	57 (98,3)	3,2 (2,52)			
Placebo	69	Woche 0	69 (100,0)	7,0 (1,95)	-1,03 (0,321)		
		Woche 8	68 (98,6)	6,0 (2,69)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	68	Woche 0	68 (100,0)	7,1 (2,18)	-3,95 (0,373)	-2,31 [-3,30; -1,33] < 0,0001	-0,76 [-1,10; -0,43]
		Woche 8	67 (98,5)	3,2 (2,82)			
Placebo	82	Woche 0	82 (100,0)	7,0 (1,95)	-1,64 (0,340)		
		Woche 8	82 (100,0)	5,4 (2,99)			
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	58	Woche 0	58 (100,0)	7,4 (1,91)	-3,62 (0,391)	-2,15 [-3,20; -1,11] < 0,0001	-0,73 [-1,10; -0,37]
		Woche 12	57 (98,3)	3,7 (3,35)			
Placebo	69	Woche 0	69 (100,0)	7,0 (1,95)	-1,46 (0,362)		
		Woche 12	67 (97,1)	5,6 (2,98)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	68	Woche 0	68 (100,0)	7,1 (2,18)	-4,49 (0,374)	-2,41 [-3,39; -1,42] < 0,0001	-0,80 [-1,14; -0,46]
		Woche 12	64 (94,1)	2,6 (2,84)			
Placebo	82	Woche 0	82 (100,0)	7,0 (1,95)	-2,09 (0,339)		
		Woche 12	81 (98,8)	5,0 (2,70)			
Woche 16							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	58	Woche 0	58 (100,0)	7,4 (1,91)	-4,14 (0,403)	-2,42 [-3,50; -1,34] < 0,0001	-0,81 [-1,18; -0,44]
		Woche 16	56 (96,6)	3,2 (3,11)			
Placebo	69	Woche 0	69 (100,0)	7,0 (1,95)	-1,71 (0,375)		
		Woche 16	65 (94,2)	5,4 (3,31)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	68	Woche 0	68 (100,0)	7,1 (2,18)	-4,39 (0,394)	-1,80 [-2,84; -0,76] 0,0008	-0,58 [-0,91; -0,24]
		Woche 16	64 (94,1)	2,7 (3,09)			
Placebo	82	Woche 0	82 (100,0)	7,0 (1,95)	-2,58 (0,359)		
		Woche 16	77 (93,9)	4,5 (2,97)			

Woche 20							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	58	Woche 0	58 (100,0)	7,4 (1,91)	-4,42 (0,412)	-2,54 [-3,65; -1,43] < 0,0001	-0,82 [-1,20; -0,45]
		Woche 20	56 (96,6)	2,9 (3,17)			
Placebo	69	Woche 0	69 (100,0)	7,0 (1,95)	-1,88 (0,387)		
		Woche 20	62 (89,9)	5,3 (3,26)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	68	Woche 0	68 (100,0)	7,1 (2,18)	-4,79 (0,374)	-2,50 [-3,48; -1,52] < 0,0001	-0,84 [-1,19; -0,49]
		Woche 20	61 (89,7)	2,2 (2,51)			
Placebo	82	Woche 0	82 (100,0)	7,0 (1,95)	-2,29 (0,339)		
		Woche 20	76 (92,7)	4,8 (3,01)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	58	Woche 0	58 (100,0)	7,4 (1,91)	-4,85 (0,385)	-2,75 [-3,79; -1,71] < 0,0001	-0,96 [-1,34; -0,58]
		Woche 24	55 (94,8)	2,3 (2,77)			
Placebo	69	Woche 0	69 (100,0)	7,0 (1,95)	-2,10 (0,363)		
		Woche 24	62 (89,9)	5,0 (3,01)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	68	Woche 0	68 (100,0)	7,1 (2,18)	-4,91 (0,415)	-1,72 [-2,81; -0,63] 0,0022	-0,53 [-0,87; -0,18]
		Woche 24	60 (88,2)	2,0 (2,40)			
Placebo	82	Woche 0	82 (100,0)	7,0 (1,95)	-3,19 (0,376)		
		Woche 24	74 (90,2)	3,9 (3,16)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	58	Woche 0	58 (100,0)	7,4 (1,91)	-3,93 (0,302)	-2,45 [-3,26; -1,65] < 0,0001	-0,86 [-1,23; -0,50]
		Gesamt	58 (100,0)	3,5 (2,51)			
Placebo	69	Woche 0	69 (100,0)	7,0 (1,95)	-1,47 (0,281)		
		Gesamt	69 (100,0)	5,5 (2,47)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	68	Woche 0	68 (100,0)	7,1 (2,18)	-4,14 (0,307)	-2,01 [-2,81; -1,20] < 0,0001	-0,68 [-1,00; -0,35]
		Gesamt	68 (100,0)	3,0 (2,44)			
Placebo	82	Woche 0	82 (100,0)	7,0 (1,95)	-2,14 (0,280)		
		Gesamt	82 (100,0)	4,9 (2,25)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

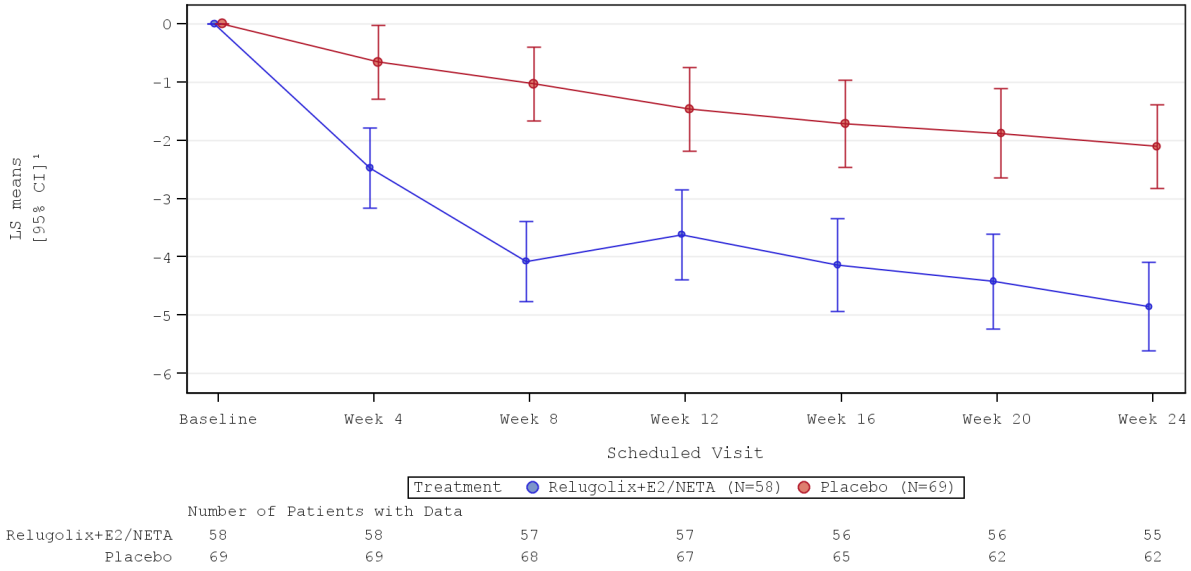
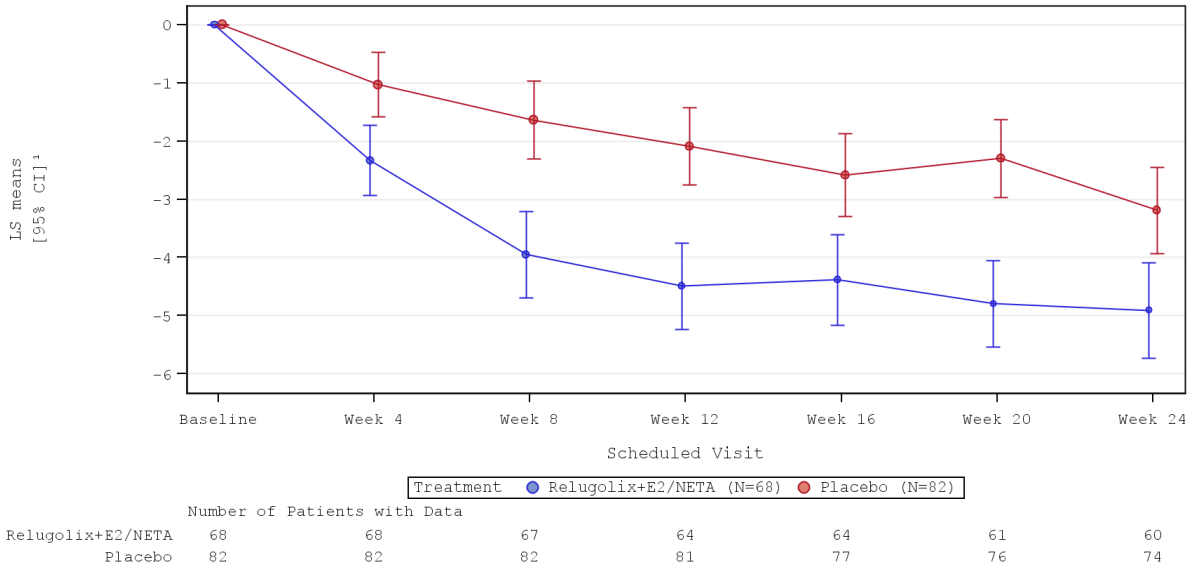


Abbildung 4-35: Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite in der *Pain Evaluable Population* in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data

Relugolix+E2/NETA	68	68	67	64	64	61	60
Placebo	82	82	82	81	77	76	74

Abbildung 4-36: Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite in der *Pain Evaluable Population* in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)“

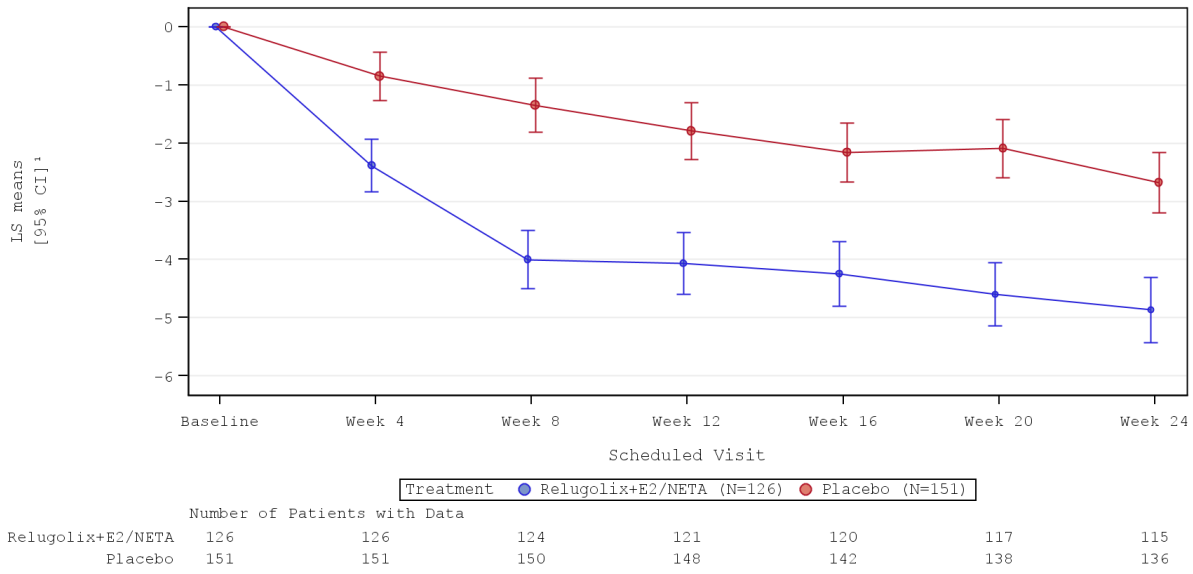
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-37 und in Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-37 und in Tabelle 4-77 die mittlere Reduktion des maximalen NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere

Reduktion des maximalen NRS-Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -4,03 Punkte (Tabelle 4-77, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,82 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des MBL-Volumens in den Behandlungsarmen von -2,21 Punkten [-2,77; -1,64] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei -0,76 [-1,00; -0,52]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

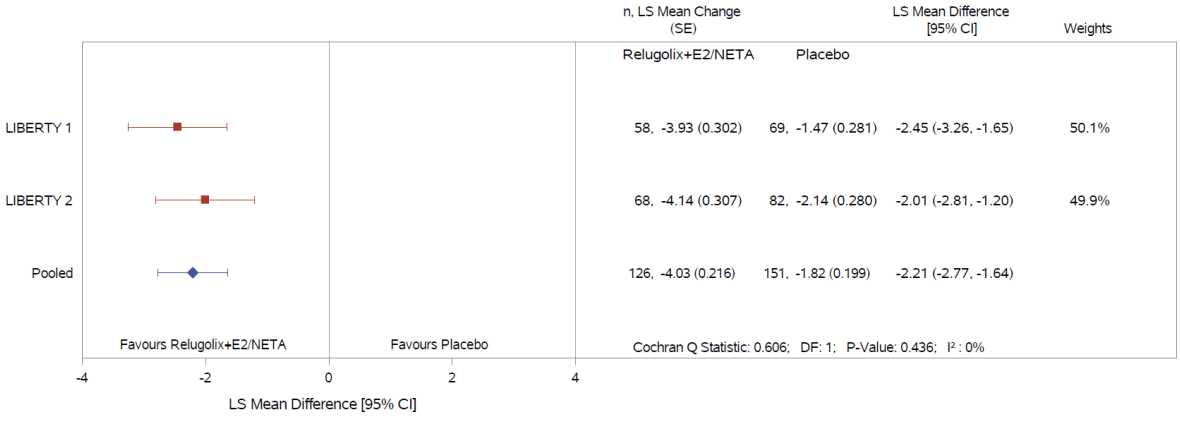


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, (*Pain Evaluable Population*) “

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche

Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.
b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-77: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 4							
Relugolix+E2/NETA	126	Woche 0	126 (100,0)	7,2 (2,06)	-2,38 (0,229)	-1,54 [-2,14; -0,94] < 0,0001	-0,61 [-0,85; -0,37]
		Woche 4	126 (100,0)	4,8 (2,96)			
Placebo	151	Woche 0	151 (100,0)	7,0 (1,94)	-0,85 (0,211)		
		Woche 4	151 (100,0)	6,1 (2,62)			
Woche 8							
Relugolix+E2/NETA	126	Woche 0	126 (100,0)	7,2 (2,06)	-4,00 (0,257)	-2,65 [-3,33; -1,98] < 0,0001	-0,94 [-1,19; -0,69]
		Woche 8	124 (98,4)	3,2 (2,67)			
Placebo	151	Woche 0	151 (100,0)	7,0 (1,94)	-1,35 (0,236)		
		Woche 8	150 (99,3)	5,7 (2,86)			
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	126	Woche 0	126 (100,0)	7,2 (2,06)	-4,07 (0,270)	-2,28 [-2,99; -1,57] < 0,0001	-0,77 [-1,02; -0,52]
		Woche 12	121 (96,0)	3,1 (3,13)			
Placebo	151	Woche 0	151 (100,0)	7,0 (1,94)	-1,79 (0,247)		
		Woche 12	148 (98,0)	5,3 (2,84)			
Woche 16							
Relugolix+E2/NETA	126	Woche 0	126 (100,0)	7,2 (2,06)	-4,25 (0,281)	-2,09 [-2,83; -1,34] < 0,0001	-0,68 [-0,93; -0,43]
		Woche 16	120 (95,2)	2,9 (3,10)			
Placebo	151	Woche 0	151 (100,0)	7,0 (1,94)	-2,16 (0,259)		
		Woche 16	142 (94,0)	4,9 (3,15)			

Woche 20							
Relugolix+E2/NETA	126	Woche 0	126 (100,0)	7,2 (2,06)	-4,60 (0,276)	-2,51 [-3,24; -1,78] < 0,0001	-0,83 [-1,09; -0,58]
		Woche 20	117 (92,9)	2,5 (2,85)			
Placebo	151	Woche 0	151 (100,0)	7,0 (1,94)	-2,09 (0,255)		
		Woche 20	138 (91,4)	5,0 (3,12)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	126	Woche 0	126 (100,0)	7,2 (2,06)	-4,87 (0,286)	-2,19 [-2,94; -1,43] < 0,0001	-0,71 [-0,96; -0,45]
		Woche 24	115 (91,3)	2,2 (2,58)			
Placebo	151	Woche 0	151 (100,0)	7,0 (1,94)	-2,68 (0,264)		
		Woche 24	136 (90,1)	4,4 (3,13)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	126	Woche 0	126 (100,0)	7,2 (2,06)	-4,03 (0,216)	-2,21 [-2,77; -1,64] < 0,0001	-0,76 [-1,00; -0,52]
		Gesamt	126 (100,0)	3,2 (2,47)			
Placebo	151	Woche 0	151 (100,0)	7,0 (1,94)	-1,82 (0,199)		
		Gesamt	151 (100,0)	5,2 (2,36)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

a. Sensitivitätsanalysen des Endpunktes „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite“ basierend auf der gesamten mITT-Population

Zusätzlich wurde nachfolgend im Rahmen einer *post-hoc* durchgeführten Analyse Reduktion des maximalen NRS-Scores in der gesamten mITT-Population bestimmt.

Nachfolgend ist in Tabelle 4-78 sowie in Abbildung 4-38 (LIBERTY 1) und Abbildung 4-39 (LIBERTY 2) die mittlere Reduktion des maximalen NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die gesamte mITT-Population dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -2,64 Punkte in LIBERTY 1 bzw. -2,82 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-78, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des maximalen NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,21 Punkte in LIBERTY 1 bzw. -1,58 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des MBL-Volumens in den Behandlungsarmen von -1,42 Punkten [-2,06; -0,78] bzw. -1,24 Punkten [-1,92; -0,55] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0005$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei in LIBERTY 1 -0,47 [-0,72; -0,22] und in LIBERTY 2 -0,39 [-0,65; -0,14]. Das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g für LIBERTY 2 schließt jedoch den Wert 0,2 ein. Beide Studien zeigen jedoch gleichgerichtete Effekte zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 4							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	127 (99,2)	5,4 (3,37)	-1,34 (0,254)	-0,98 [-1,68; -0,29] 0,0057	-0,35 [-0,60; -0,10]
		Woche 4	127 (99,2)	4,0 (3,11)			
Placebo	127	Woche 0	126 (99,2)	5,7 (3,07)	-0,36 (0,255)		
		Woche 4	126 (99,2)	5,4 (3,08)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	5,7 (3,20)	-1,31 (0,256)	-0,77 [-1,46; -0,07] 0,0314	-0,28 [-0,53; -0,03]
		Woche 4	124 (99,2)	4,3 (3,04)			
Placebo	129	Woche 0	126 (97,7)	5,7 (2,88)	-0,55 (0,255)		
		Woche 4	128 (99,2)	5,1 (2,95)			

Woche 8							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	127 (99,2)	5,4 (3,37)	-2,59 (0,265)	-1,55 [-2,27; -0,83] < 0,0001	-0,55 [-0,81; -0,29]
		Woche 8	117 (91,4)	2,7 (2,74)			
Placebo	127	Woche 0	126 (99,2)	5,7 (3,07)	-1,04 (0,263)		
		Woche 8	120 (94,5)	4,7 (3,11)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	5,7 (3,20)	-2,63 (0,294)	-1,47 [-2,27; -0,67] 0,0004	-0,47 [-0,73; -0,21]
		Woche 8	116 (92,8)	2,9 (2,83)			
Placebo	129	Woche 0	126 (97,7)	5,7 (2,88)	-1,16 (0,290)		
		Woche 8	123 (95,3)	4,7 (3,18)			
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	127 (99,2)	5,4 (3,37)	-2,44 (0,287)	-1,23 [-2,01; -0,45] 0,0022	-0,40 [-0,66; -0,14]
		Woche 12	114 (89,1)	2,9 (3,24)			
Placebo	127	Woche 0	126 (99,2)	5,7 (3,07)	-1,22 (0,283)		
		Woche 12	118 (92,9)	4,6 (3,13)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	5,7 (3,20)	-3,12 (0,302)	-1,55 [-2,37; -0,73] 0,0002	-0,49 [-0,75; -0,22]
		Woche 12	113 (90,4)	2,4 (2,74)			
Placebo	129	Woche 0	126 (97,7)	5,7 (2,88)	-1,57 (0,296)		
		Woche 12	121 (93,8)	4,3 (2,92)			
Woche 16							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	127 (99,2)	5,4 (3,37)	-2,87 (0,291)	-1,53 [-2,32; -0,74] 0,0002	-0,50 [-0,77; -0,23]
		Woche 16	110 (85,9)	2,5 (2,99)			
Placebo	127	Woche 0	126 (99,2)	5,7 (3,07)	-1,33 (0,287)		
		Woche 16	114 (89,8)	4,4 (3,34)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	5,7 (3,20)	-3,08 (0,313)	-1,23 [-2,08; -0,38] 0,0050	-0,37 [-0,64; -0,11]
		Woche 16	112 (89,6)	2,4 (2,89)			
Placebo	129	Woche 0	126 (97,7)	5,7 (2,88)	-1,85 (0,308)		
		Woche 16	117 (90,7)	4,0 (2,99)			

Woche 20							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	127 (99,2)	5,4 (3,37)	-3,13 (0,308)	-1,55 [-2,39; -0,71] 0,0003	-0,48 [-0,75; -0,21]
		Woche 20	105 (82,0)	2,3 (2,95)			
Placebo	127	Woche 0	126 (99,2)	5,7 (3,07)	-1,58 (0,304)		
		Woche 20	110 (86,6)	4,3 (3,31)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	5,7 (3,20)	-3,29 (0,300)	-1,45 [-2,27; -0,64] 0,0005	-0,46 [-0,73; -0,19]
		Woche 20	107 (85,6)	2,2 (2,50)			
Placebo	129	Woche 0	126 (97,7)	5,7 (2,88)	-1,83 (0,295)		
		Woche 20	113 (87,6)	4,0 (3,13)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	127 (99,2)	5,4 (3,37)	-3,44 (0,297)	-1,68 [-2,49; -0,87] < 0,0001	-0,54 [-0,82; -0,27]
		Woche 24	103 (80,5)	1,9 (2,56)			
Placebo	127	Woche 0	126 (99,2)	5,7 (3,07)	-1,76 (0,293)		
		Woche 24	107 (84,3)	4,1 (3,10)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	5,7 (3,20)	-3,49 (0,322)	-0,94 [-1,82; -0,06] 0,0364	-0,28 [-0,56; -0,01]
		Woche 24	102 (81,6)	1,9 (2,21)			
Placebo	129	Woche 0	126 (97,7)	5,7 (2,88)	-2,55 (0,318)		
		Woche 24	105 (81,4)	3,3 (3,08)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	127 (99,2)	5,4 (3,37)	-2,64 (0,236)	-1,42 [-2,06; -0,78] < 0,0001	-0,47 [-0,72; -0,22]
		Gesamt	127 (99,2)	2,9 (2,58)			
Placebo	127	Woche 0	126 (99,2)	5,7 (3,07)	-1,21 (0,235)		
		Gesamt	126 (99,2)	4,5 (2,74)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	5,7 (3,20)	-2,82 (0,253)	-1,24 [-1,92; -0,55] 0,0005	-0,39 [-0,65; -0,14]
		Gesamt	124 (99,2)	2,9 (2,43)			
Placebo	129	Woche 0	126 (97,7)	5,7 (2,88)	-1,58 (0,250)		
		Gesamt	128 (99,2)	4,2 (2,52)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

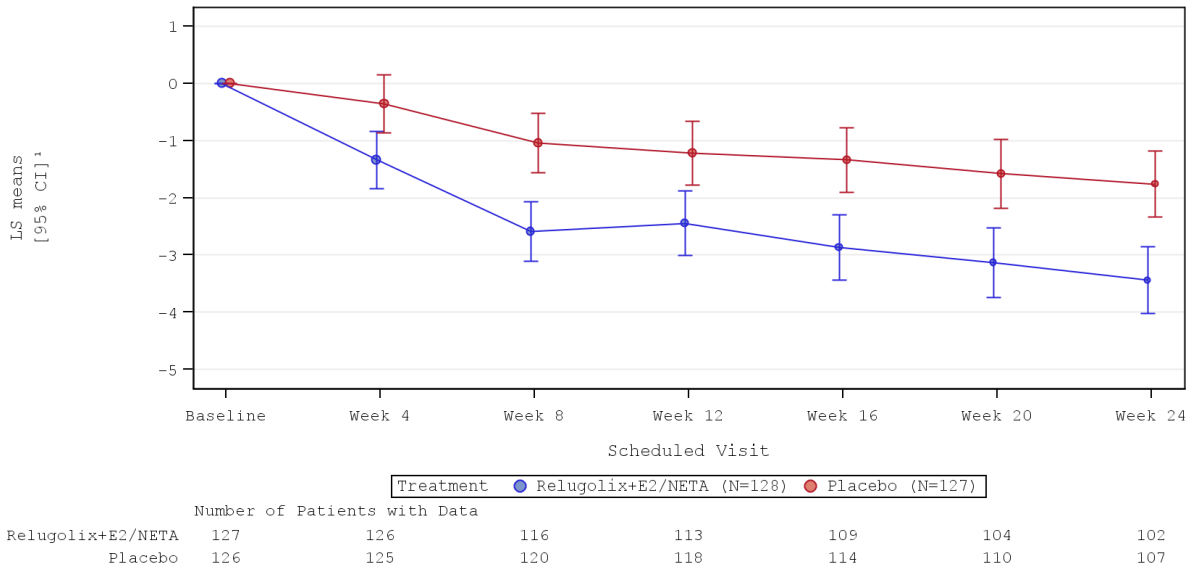


Abbildung 4-38: Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite in der *mITT Population* in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

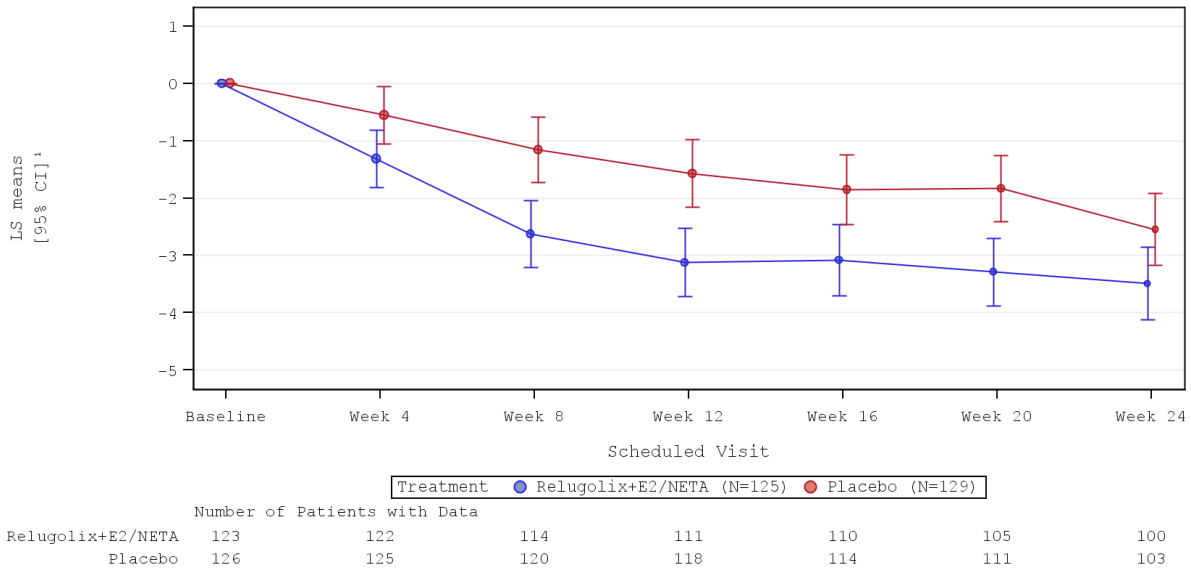


Abbildung 4-39: Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite in der *mITT Population* in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

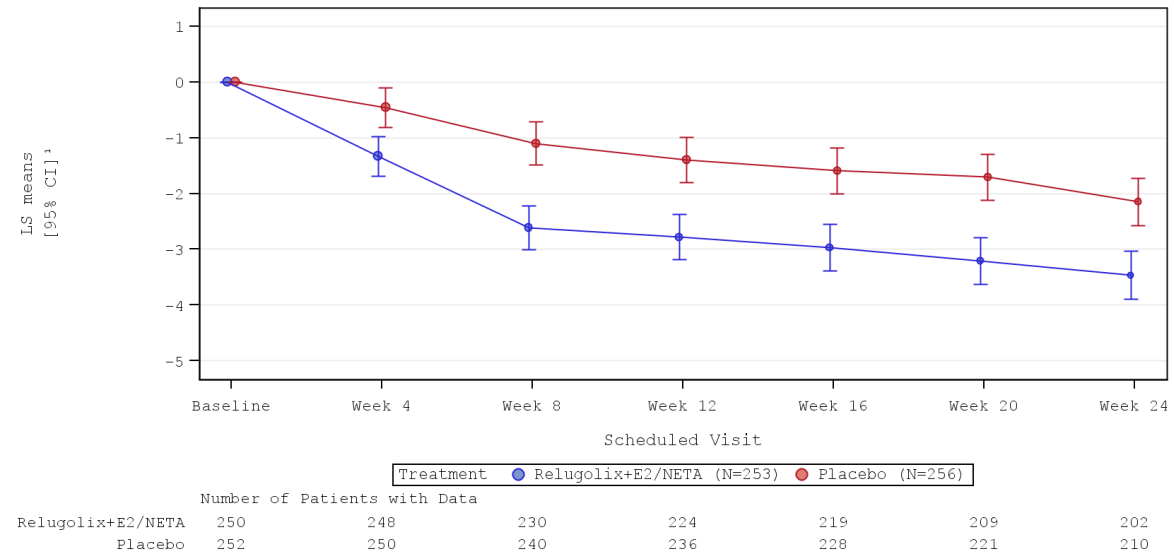
Meta-analytische Zusammenfassung der *post-hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die gesamte mITT-Population „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)“

Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-40 und in Tabelle 4-79 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-40 und in Tabelle 4-79 die mittlere Reduktion des maximalen NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere Reduktion des maximalen NRS-Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -2,73 Punkte (Tabelle 4-79, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Reduktion des maximalen NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -1,40 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Reduktion des maximalen NRS-Scores in den Behandlungsarmen von -1,33 Punkten [-1,80; -0,86] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei -0,43 [-0,61; -0,26]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

a)



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	250	248	230	224	219	209	202
Placebo	252	250	240	236	228	221	210

b)

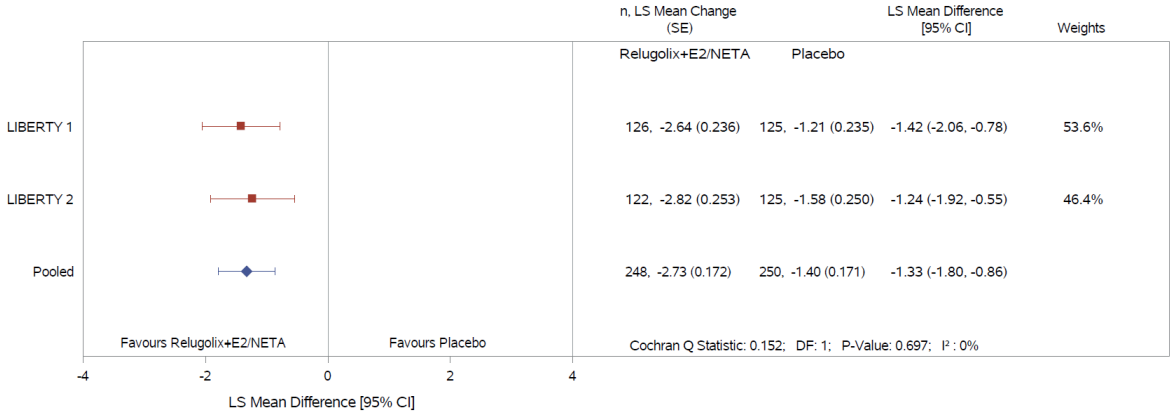


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.
b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-79: Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)“

Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 4							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	250 (98,8)	5,6 (3,29)	-1,33 (0,180)	-0,88 [-1,37; -0,39] 0,0005	-0,32 [-0,49; -0,14]
		Woche 4	251 (99,2)	4,2 (3,07)			
Placebo	256	Woche 0	252 (98,4)	5,7 (2,97)	-0,45 (0,180)		
		Woche 4	254 (99,2)	5,3 (3,01)			
Woche 8							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	250 (98,8)	5,6 (3,29)	-2,61 (0,198)	-1,51 [-2,05; -0,98] < 0,0001	-0,51 [-0,69; -0,33]
		Woche 8	233 (92,1)	2,8 (2,78)			
Placebo	256	Woche 0	252 (98,4)	5,7 (2,97)	-1,10 (0,195)		
		Woche 8	243 (94,9)	4,7 (3,14)			
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	250 (98,8)	5,6 (3,29)	-2,78 (0,208)	-1,38 [-1,95; -0,82] < 0,0001	-0,44 [-0,63; -0,26]
		Woche 12	227 (89,7)	2,7 (3,00)			
Placebo	256	Woche 0	252 (98,4)	5,7 (2,97)	-1,40 (0,205)		
		Woche 12	239 (93,4)	4,4 (3,02)			
Woche 16							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	250 (98,8)	5,6 (3,29)	-2,97 (0,213)	-1,38 [-1,96; -0,80] < 0,0001	-0,44 [-0,62; -0,25]
		Woche 16	222 (87,7)	2,5 (2,93)			
Placebo	256	Woche 0	252 (98,4)	5,7 (2,97)	-1,59 (0,210)		
		Woche 16	231 (90,2)	4,2 (3,17)			
Woche 20							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	250 (98,8)	5,6 (3,29)	-3,21 (0,215)	-1,50 [-2,08; -0,92] < 0,0001	-0,47 [-0,66; -0,28]
		Woche 20	212 (83,8)	2,2 (2,73)			
Placebo	256	Woche 0	252 (98,4)	5,7 (2,97)	-1,71 (0,211)		
		Woche 20	223 (87,1)	4,1 (3,21)			

Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	250 (98,8)	5,6 (3,29)	-3,46 (0,219)	-1,32 [-1,92; -0,72] < 0,0001	-0,41 [-0,61; -0,22]
		Woche 24	205 (81,0)	1,9 (2,39)			
Placebo	256	Woche 0	252 (98,4)	5,7 (2,97)	-2,14 (0,216)		
		Woche 24	212 (82,8)	3,7 (3,11)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	250 (98,8)	5,6 (3,29)	-2,73 (0,172)	-1,33 [-1,80; -0,86] < 0,0001	-0,43 [-0,61; -0,26]
		Gesamt	251 (99,2)	2,9 (2,50)			
Placebo	256	Woche 0	252 (98,4)	5,7 (2,97)	-1,40 (0,171)		
		Gesamt	254 (99,2)	4,4 (2,63)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.2.1 UFS-QoL-Fragebogen

4.3.1.3.1.2.1.1 UFS-QoL *Symptom Severity*-Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung der Endpunkte zur *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>LIBERTY 1
LIBERTY 2</td><td>
Definition:
In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Die Symptomschwere wurde dabei anhand der Symptom Severity-(Symptomschwere-)Skala des UFS-QoL-Fragebogens ermittelt. Die Symptom Severity-Skala umfasst acht Fragen zur Symptomschwere:
Wie sehr hat Ihnen in den letzten drei Monaten folgendes zu schaffen gemacht...
• Frage 1: Starke Blutungen während Ihrer Periode?
• Frage 2: Abgang von Blutgerinnseln während Ihrer Periode?
• Frage 3: Schwankungen in der Dauer Ihrer Monatsblutung?
• Frage 4: Unregelmäßigkeiten in Ihrem Monatszyklus?
• Frage 5: Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend?
• Frage 6: Häufiges Wasserlassen tagsüber?
• Frage 7: Häufiges nächtliches Wasserlassen?
• Frage 8: Müdigkeit?
Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ für die Fragen zur Symptomschwere. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen.
Um den Score der Symptom Severity-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 8 Fragen berechnet.
Tabelle 4-81: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der SSS
<table>
<tr><th rowspan="2">Symptomschwere -Skala</th><th rowspan="2">Addition der Scores der Fragen 1 bis 8</th><th>Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl</th><th>Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl</th></tr>
<tr><td>8, 40</td><td>32</td></tr>
</table>
Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Eine höhere Punktzahl entspricht dabei einem höheren Schweregrad der Symptome.
$$Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$$
Responder wurden definiert als Patientinnen, die mindestens eine Reduktion von 25 Punkten auf der Symptom Severity-Skala gegenüber ihrem Ausgangswert (Woche 0) zu Woche 24 erreicht haben.
Erhebungszeitpunkt:
Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen.
</td></tr>
</table>

Analysepopulation:

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite
- *Post-hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Endpunkte zur *Symptom Severity*-Skala wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der Symptom Severity-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-83 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -30,20 Punkte in LIBERTY 1 bzw. -31,11 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-83, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur -10,92 Punkte in LIBERTY 1 bzw. -12,34 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von -19,28 Punkten [-25,18; -13,38] bzw. -18,76 Punkten [-24,52; -13,01] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 -0,80 [-1,06; -0,53] und in LIBERTY 2 -0,79 [-1,06; -0,52]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	55,7 (20,46)	-28,39 (2,335)	-18,19 [-24,39; -11,99] < 0,0001	-0,77 [-1,04; -0,50]
		Woche 12	110 (85,9)	28,1 (22,93)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	61,1 (18,97)	-10,20 (2,243)		
		Woche 12	117 (92,1)	51,1 (19,44)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	59,9 (22,06)	-26,77 (2,452)	-15,23 [-21,65; -8,81] < 0,0001	-0,63 [-0,89; -0,36]
		Woche 12	114 (91,2)	33,2 (24,90)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	60,1 (19,60)	-11,54 (2,503)		
		Woche 12	112 (86,8)	47,4 (21,62)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	55,7 (20,46)	-32,02 (2,504)	-20,36 [-27,07; -13,66] < 0,0001	-0,81 [-1,10; -0,52]
		Woche 24	98 (76,6)	23,2 (22,62)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	61,1 (18,97)	-11,65 (2,430)		
		Woche 24	103 (81,1)	49,7 (22,59)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	59,9 (22,06)	-35,44 (2,441)	-22,30 [-28,73; -15,87] < 0,0001	-0,96 [-1,26; -0,66]
		Woche 24	98 (78,4)	20,9 (21,07)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	60,1 (19,60)	-13,15 (2,493)		
		Woche 24	96 (74,4)	45,7 (24,18)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	55,7 (20,46)	-30,20 (2,223)	-19,28 [-25,18; -13,38] < 0,0001	-0,80 [-1,06; -0,53]
		Gesamt	113 (88,3)	26,4 (21,11)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	61,1 (18,97)	-10,92 (2,147)		
		Gesamt	119 (93,7)	50,8 (18,99)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	59,9 (22,06)	-31,11 (2,223)	-18,76 [-24,52; -13,01] < 0,0001	-0,79 [-1,06; -0,52]
		Gesamt	115 (92,0)	29,0 (21,76)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	60,1 (19,60)	-12,34 (2,275)		
		Gesamt	114 (88,4)	46,6 (20,57)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer stärkeren Symptomschwere (Niedriger Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass negative Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

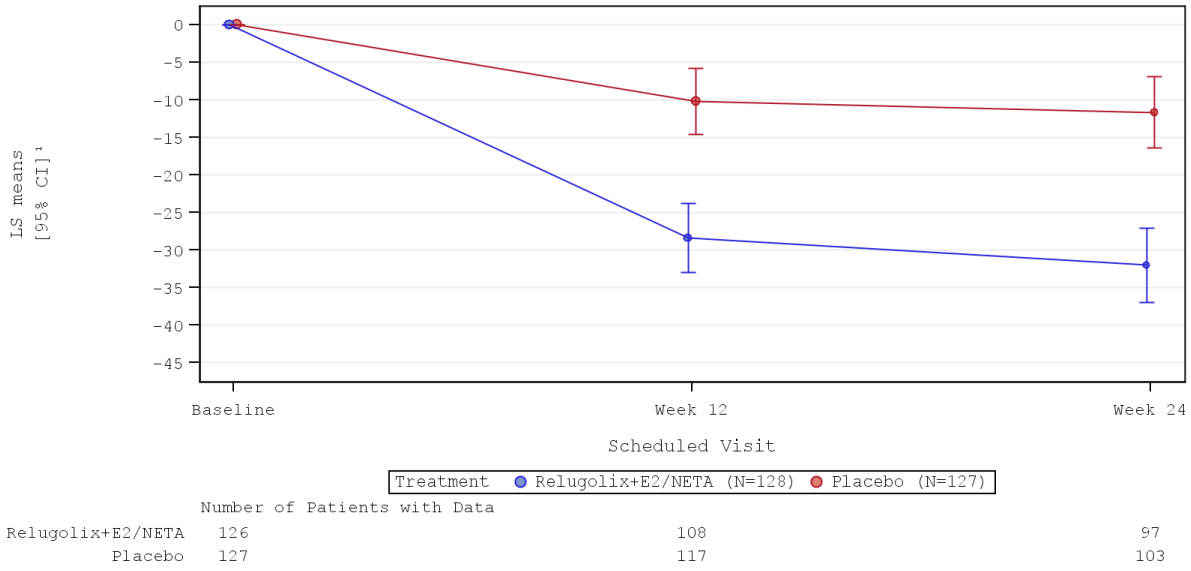
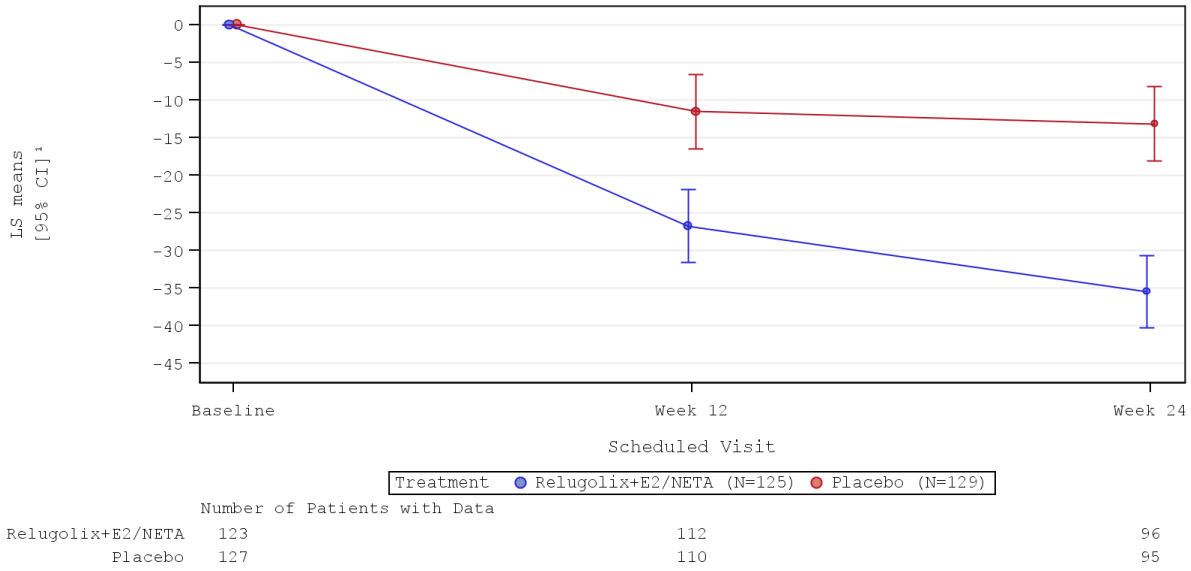


Abbildung 4-41: Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data

Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-42: Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“

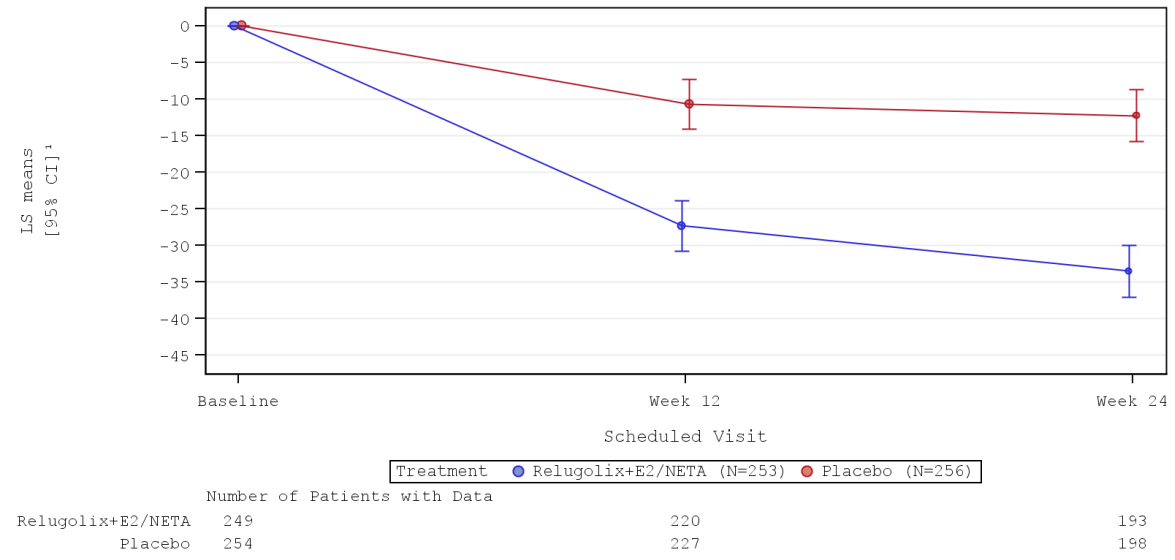
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-43 und in Tabelle 4-84 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-43 und in Tabelle 4-84 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse

dargestellt. Die mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -30,42 Punkte (Tabelle 4-84, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -11,48 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von -18,94 Punkten [-23,05; -14,84] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei -0,79 [-0,98; -0,60]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

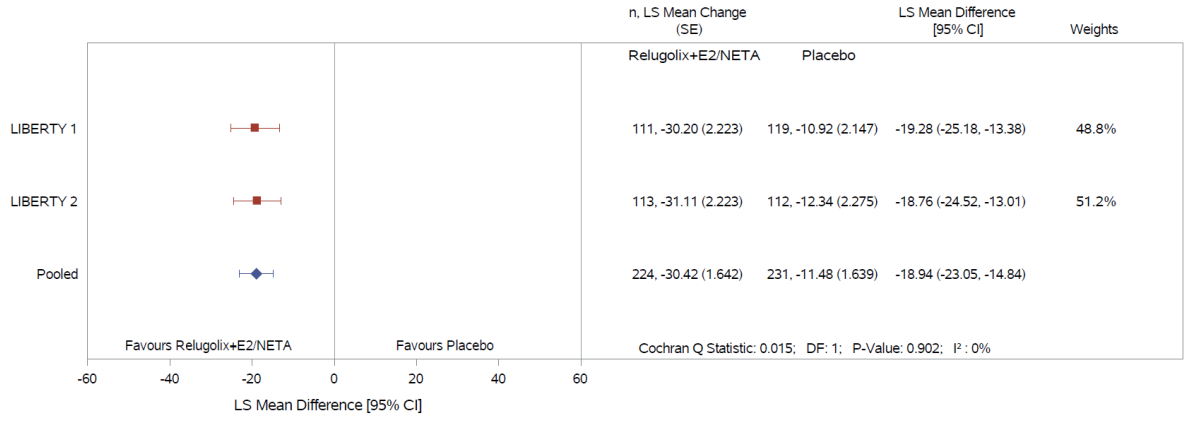


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit*

Interaction als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.
b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-84: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	57,8 (21,33)	-27,33 (1,759)	-16,64 [-21,08; -12,19] < 0,0001	-0,70 [-0,89; -0,51]
		Woche 20	224 (88,5)	30,7 (24,04)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	60,6 (19,26)	-10,69 (1,748)		
		Woche 20	229 (89,5)	49,3 (20,57)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	57,8 (21,33)	-33,51 (1,811)	-21,25 [-25,89; -16,62] < 0,0001	-0,88 [-1,09; -0,67]
		Woche 24	196 (77,5)	22,1 (21,83)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	60,6 (19,26)	-12,26 (1,810)		
		Woche 24	199 (77,7)	47,8 (23,40)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	57,8 (21,33)	-30,42 (1,642)	-18,94 [-23,05; -14,84] < 0,0001	-0,79 [-0,98; -0,60]
		Gesamt	228 (90,1)	27,7 (21,44)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	60,6 (19,26)	-11,48 (1,639)		
		Gesamt	233 (91,0)	48,7 (19,85)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

b. Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der Symptom Severity-Skala" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-85 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 50,0 % bzw. 52,8 % der Patientinnen einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala und damit eine deutliche Besserung ihrer Uterusmyom-bedingten Symptome (Tabelle 4-85). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 22,8 % bzw. 20,9 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,20 [1,52; 3,16], p < 0,0001 bzw. 2,53 [1,74; 3,66], p < 0,0001).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	64 (50,0)	3,40 [1,98; 5,84]	2,20 [1,52; 3,16]	0,27 [0,16; 0,39]	< 0,0001
Placebo	127	29 (22,8)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	66 (52,8)	4,31 [2,47; 7,50]	2,53 [1,74; 3,66]	0,32 [0,21; 0,43]	< 0,0001
Placebo	129	27 (2,9)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

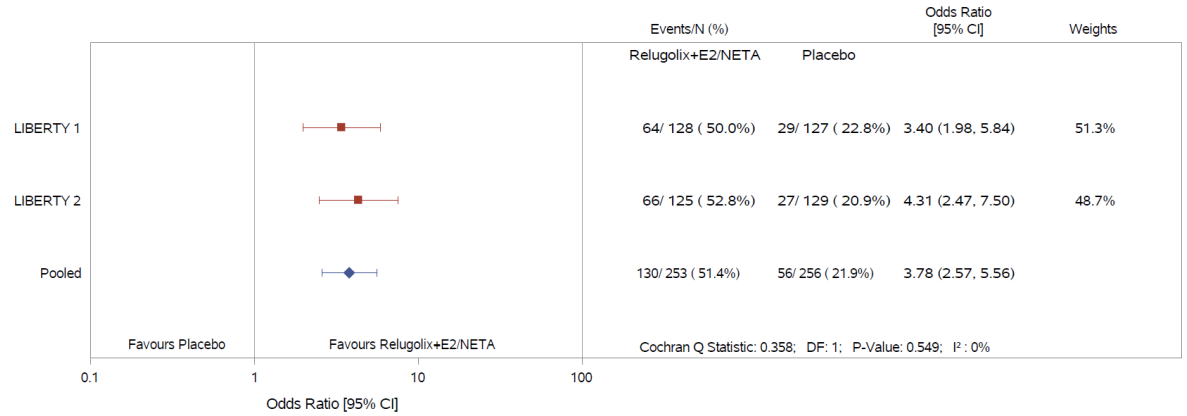
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala"

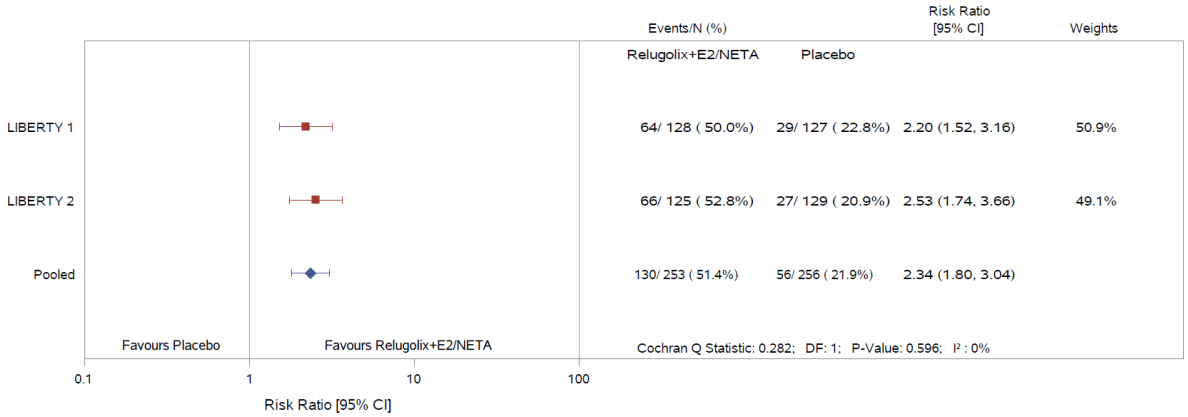
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-44 und in Tabelle 4-86 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala" dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala" (RR [95 % KI]: 2,34 [1,80; 3,04], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

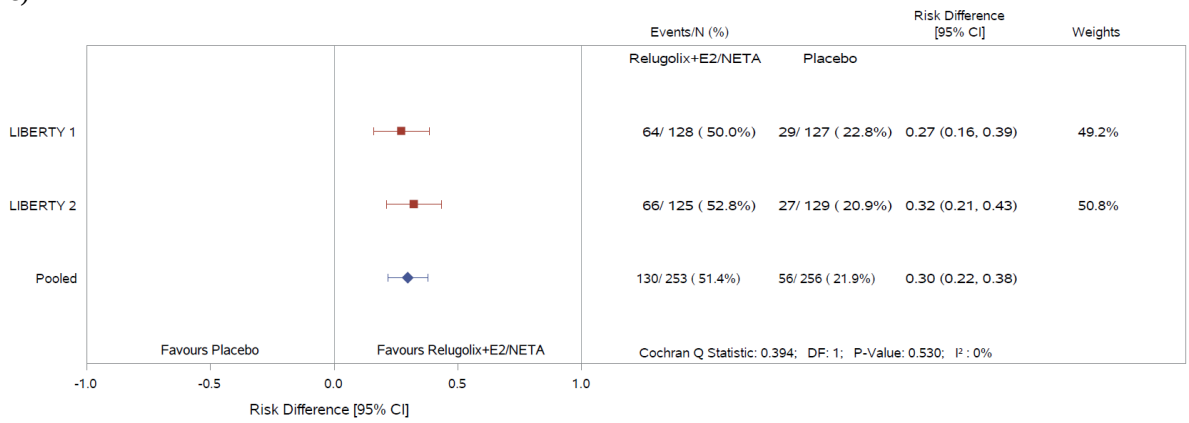


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“

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

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

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

Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-86: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	130 (51,4)	3,78 [2,57; 5,56]	2,34 [1,80; 3,04]	0,30 [0,22; 0,38]	< 0,0001
Placebo	256	56 (21,9)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Wie auch auf Einzelstudienebene demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ damit insgesamt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.2 UFS-QoL *Bleeding and Pelvic Discomfort*-(BPD-)Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Endpunkte zur BPD-Skala

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Während die *Symptom Severity*-Skala (SSS) des UFS-QoL-Fragebogens 8 Fragen berücksichtigt, um das Ausmaß der Belastung von Patientinnen aufgrund verschiedener Uterusmyom-bedingter Symptome zu bewerten, fließen in die BPD-Skala nur die Fragen 1, 2 und 5 ein. Die BPD-Skala ermöglicht es dabei, gezielt die Belastung durch blutungsassoziierte Symptome sowie der Symptome im Beckenbereich zu erfassen. *Wie sehr hat Ihnen in den letzten drei Monaten folgendes zu schaffen gemacht...* • *Frage 1: Starke Blutungen während Ihrer Periode?* • *Frage 2: Abgang von Blutgerinnseln während Ihrer Periode?* • *Frage 5: Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend?* Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ für die Fragen zur Symptomschwere. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen. Um den Score der BPD-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 3 Fragen berechnet. Tabelle 4-88: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der BPD-Skala

BPD-Skala	Addition der Scores der Fragen 1, 2 und 5	Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl	Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl
		3, 15	12

Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Eine höhere Punktzahl entspricht dabei einem höheren Schweregrad der Symptome.

$$Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$$

Responder wurden definiert als Patientinnen, die mindestens eine Reduktion von 20 Punkten (Definition gemäß CSR) bzw. von 25 Punkten (*post-hoc* Analyse) auf der BPD-Skala gegenüber ihrem Ausgangswert (Woche 0) zu Woche 24 erreicht haben.

Erhebungszeitpunkt:

Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen.

Analysepopulation:

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala
- *Post-hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur BPD-Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Endpunkte zur BPD-Skala wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der BPD-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-90 die mittlere Veränderung des Scores auf der BPD-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -42,94 Punkte in LIBERTY 1 bzw. -45,15 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-90, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der BPD-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur -15,26 Punkte in LIBERTY 1 bzw. -15,75 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von -27,68 Punkten [-34,24; -21,12] bzw. -29,41 Punkten [-35,83; -22,98] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 -1,02 [-1,30; -0,75] und in LIBERTY 2 -1,09 [-1,37; -0,81]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel"

Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	66,8 (22,08)	-39,96 (2,690)	-26,43 [-33,59; -19,28] < 0,0001	-0,98 [-1,26; -0,70]
		Woche 12	110 (85,9)	28,6 (27,36)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	71,4 (21,27)	-13,52 (2,585)		
		Woche 12	117 (92,1)	58,3 (23,83)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	70,7 (20,81)	-39,41 (2,850)	-25,57 [-33,08; -18,06] < 0,0001	-0,90 [-1,18; -0,62]
		Woche 12	114 (91,2)	32,7 (28,97)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	70,0 (20,26)	-13,84 (2,908)		
		Woche 12	112 (86,8)	56,5 (24,39)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	66,8 (22,08)	-45,92 (2,708)	-28,93 [-36,17; -21,69] < 0,0001	-1,06 [-1,36; -0,77]
		Woche 24	98 (76,6)	21,9 (25,29)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	71,4 (21,27)	-16,99 (2,631)		
		Woche 24	103 (81,1)	55,3 (26,53)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	70,7 (20,81)	-50,90 (2,695)	-33,24 [-40,35; -26,14] < 0,0001	-1,32 [-1,63; -1,00]
		Woche 24	98 (78,4)	17,3 (22,78)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	70,0 (20,26)	-17,65 (2,755)		
		Woche 24	96 (74,4)	51,8 (26,50)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	66,8 (22,08)	-42,94 (2,474)	-27,68 [-34,24; -21,12] < 0,0001	-1,02 [-1,30; -0,75]
		Gesamt	113 (88,3)	25,7 (24,41)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	71,4 (21,27)	-15,26 (2,391)		
		Gesamt	119 (93,7)	57,2 (23,34)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	70,7 (20,81)	-45,15 (2,477)	-29,41 [-35,83; -22,98] < 0,0001	-1,09 [-1,37; -0,81]
		Gesamt	115 (92,0)	27,3 (24,52)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	70,0 (20,26)	-15,75 (2,537)		
		Gesamt	114 (88,4)	54,4 (22,93)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer stärkeren Symptomschwere (Niedriger Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass negative Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.
Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

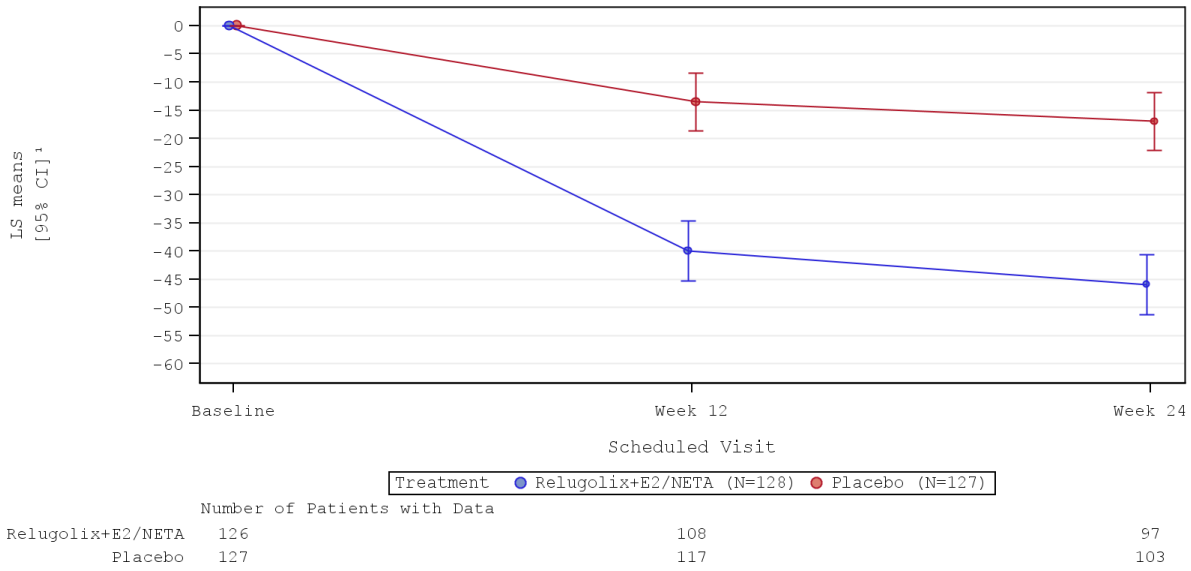


Abbildung 4-45: Veränderung des Scores auf der BPD-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

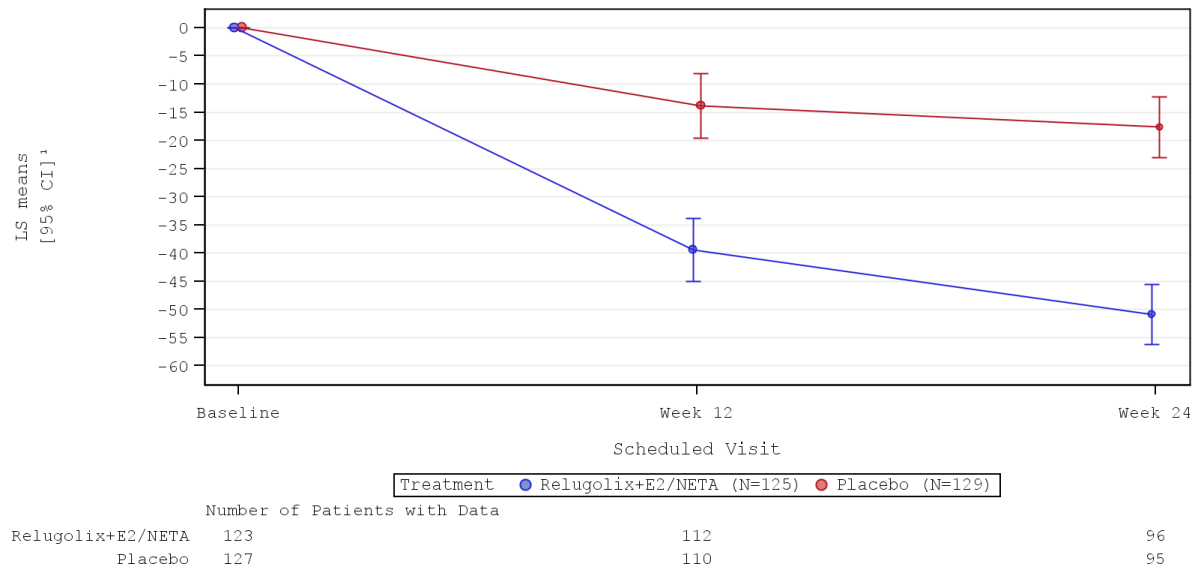


Abbildung 4-46: Veränderung des Scores auf der BPD-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

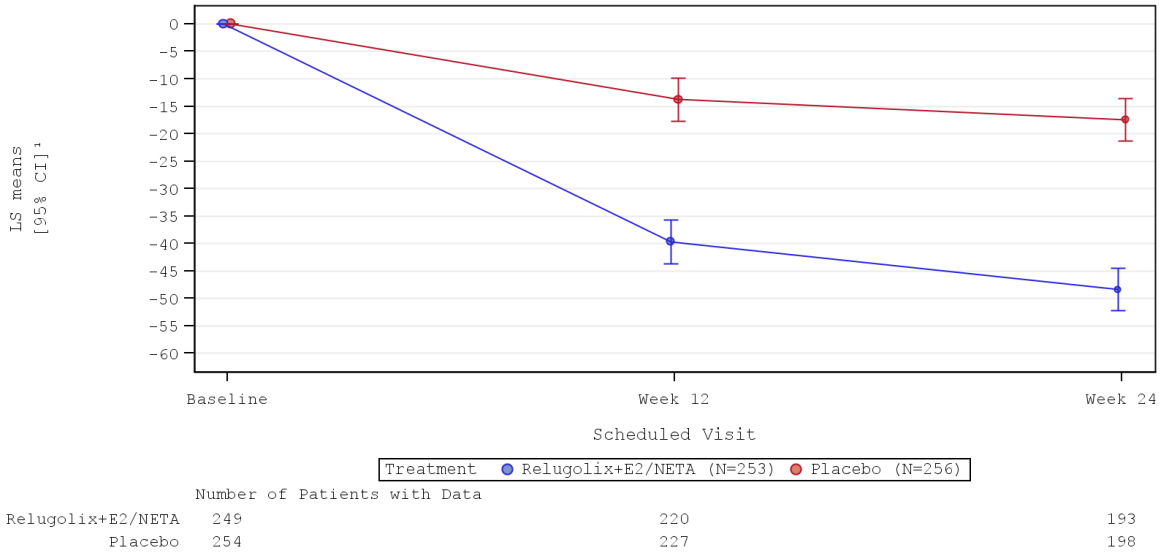
Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-47 und in Tabelle 4-91 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-47 und in Tabelle 4-91 die mittlere Veränderung des Scores auf der BPD-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie -44,03 Punkte (Tabelle 4-91, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur -15,62 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von -28,41 Punkten [-33,00; -23,81] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei -1,05 [-1,25; -0,86]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

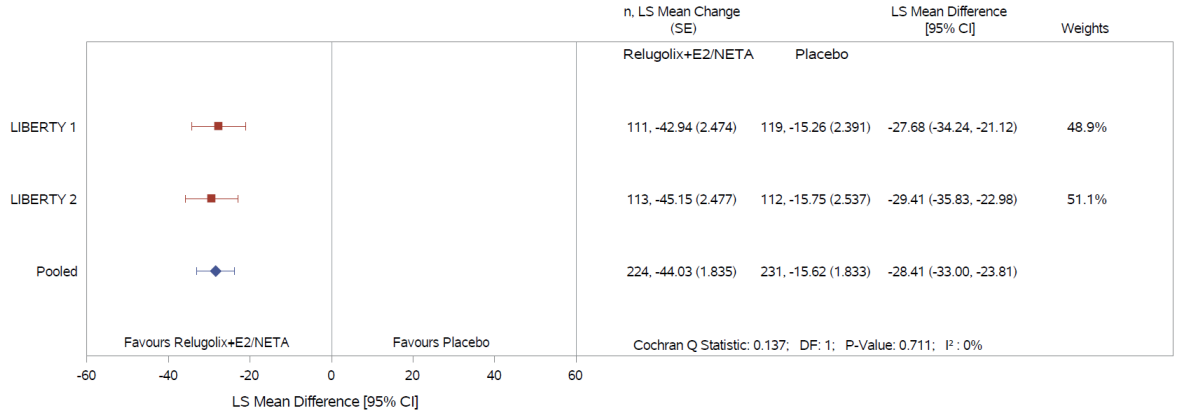


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.
b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-91: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der BPD-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	68,7 (21,51)	-39,68 (2,033)	-25,88 [-31,05; -20,72] < 0,0001	-0,93 [-1,13; -0,74]
		Woche 20	224 (88,5)	30,7 (28,21)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	70,7 (20,74)	-13,80 (2,019)		
		Woche 20	229 (89,5)	57,5 (24,07)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	68,7 (21,51)	-48,38 (1,989)	-30,93 [-36,01; -25,85] < 0,0001	-1,18 [-1,39; -0,96]
		Woche 24	196 (77,5)	19,6 (24,12)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	70,7 (20,74)	-17,45 (1,990)		
		Woche 24	199 (77,7)	53,6 (26,50)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	68,7 (21,51)	-44,03 (1,835)	-28,41 [-33,00; -23,81] < 0,0001	-1,05 [-1,25; -0,86]
		Gesamt	228 (90,1)	26,5 (24,42)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	70,7 (20,74)	-15,62 (1,833)		
		Gesamt	233 (91,0)	55,8 (23,13)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

b. Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-92 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 61,7 % bzw. 63,2 % der Patientinnen einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala (Tabelle 4-92). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 27,6 % bzw. 28,7 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,24 [1,64; 3,07], p < 0,0001 bzw. 2,23 [1,65; 3,02], p < 0,0001).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	79 (61,7)	4,25 [2,51; 7,21]	2,24 [1,64; 3,07]	0,34 [0,23; 0,46]	< 0,0001
Placebo	127	35 (27,6)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	79 (63,2)	4,57 [2,66; 7,86]	2,23 [1,65; 3,02]	0,35 [0,24; 0,46]	< 0,0001
Placebo	129	37 (28,7)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

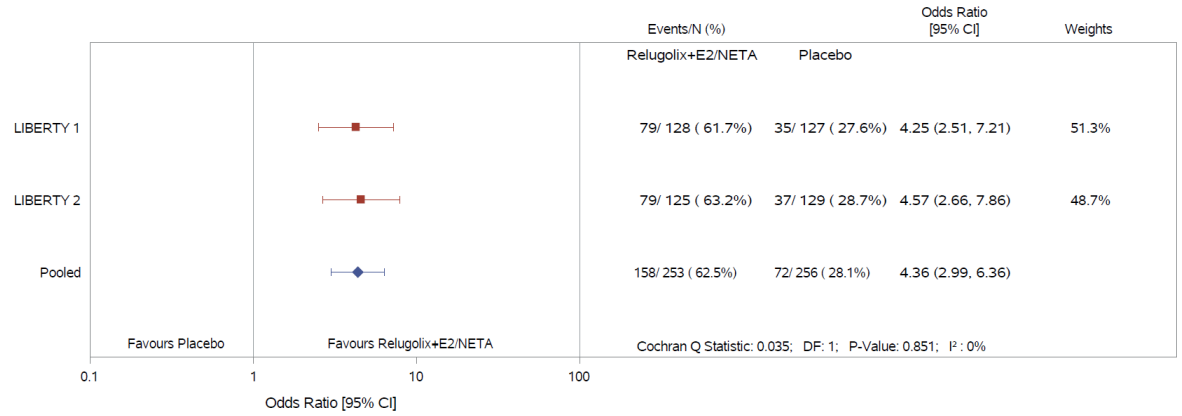
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“

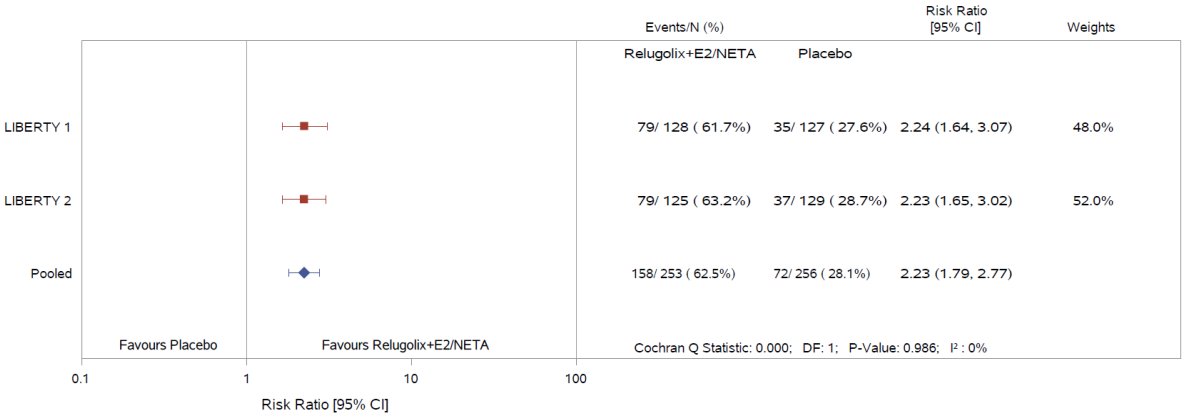
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-48 und in Tabelle 4-93 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BDP-Skala“ (RR [95 % KI]: 2,23 [1,79; 2,77], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

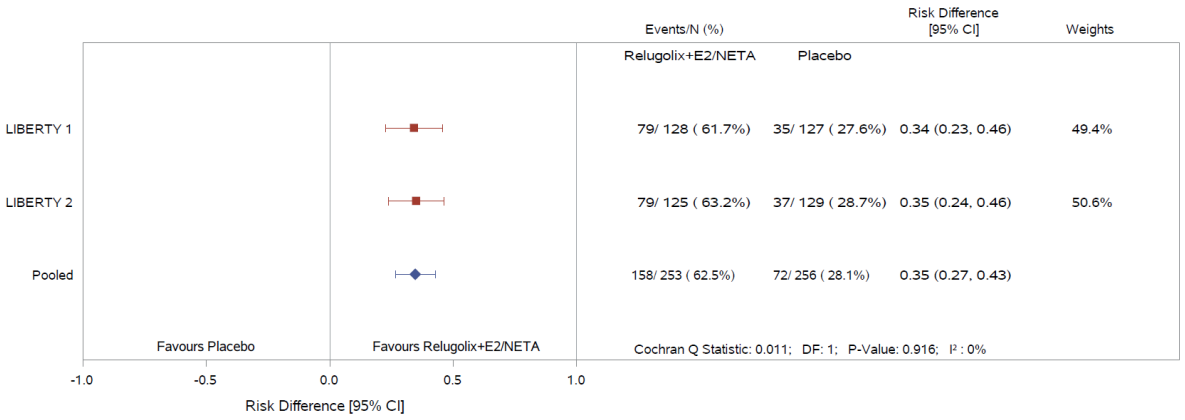


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“

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

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

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

Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-93: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	158 (62,5)	4,36 [2,99; 6,36]	2,23 [1,79; 2,77]	0,35 [0,27; 0,43]	< 0,0001
Placebo	256	72 (28,1)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

c. Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Post-hoc definierte Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala"

Die Ergebnisse für die post-hoc definierte Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-94 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 60,9 % bzw. 61,6 % der Patientinnen einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala (Tabelle 4-94). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 27,6 % bzw. 27,9 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,21 [1,62; 3,03], p < 0,0001 bzw. 2,24 [1,64; 3,04], p < 0,0001).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	78 (60,9)	4,11 [2,43; 6,96]	2,21 [1,62; 3,03]	0,33 [0,22; 0,45]	< 0,0001
Placebo	127	35 (27,6)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	77 (61,6)	4,42 [2,57; 7,60]	2,24 [1,64; 3,04]	0,34 [0,23; 0,46]	< 0,0001
Placebo	129	36 (27,9)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

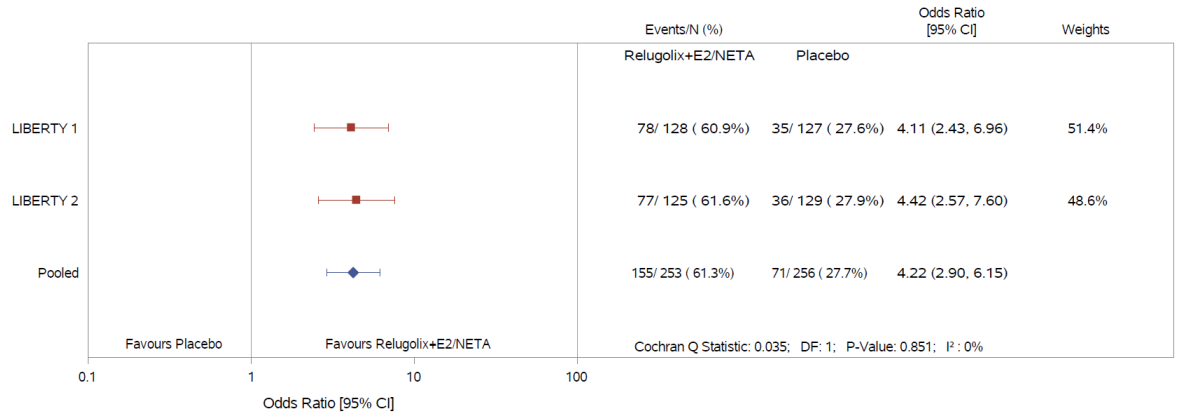
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“

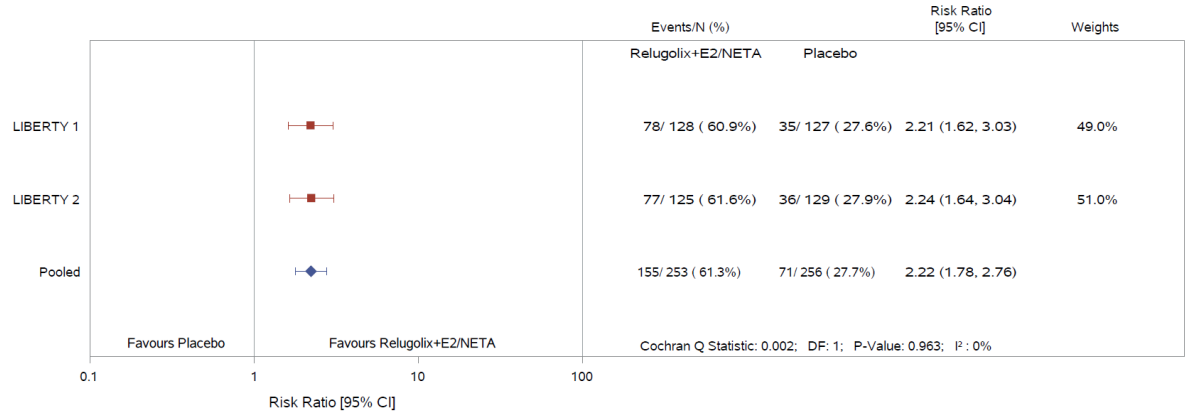
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-49 und in Tabelle 4-95 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BDP-Skala“ (RR [95 % KI]: 2,22 [1,78; 2,76], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

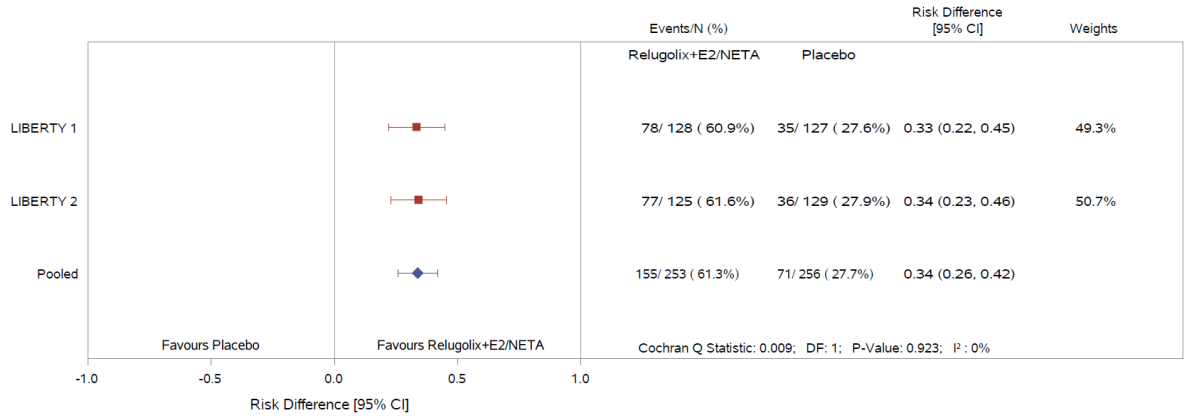


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-95: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	155 (61,3)	4,22 [2,90; 6,15]	2,22 [1,78; 2,76]	0,34 [0,26; 0,42]	< 0,0001
Placebo	256	71 (27,7)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.3 UFS-QoL *Concern*-Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“ zuzuordnen sind [10]. Zur Berechnung des Scores der *Concern*-Skala wurden folgenden Fragen berücksichtigt: *Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Uterusmyomen...* • *Frage 9: dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, weil der Beginn oder die Dauer Ihrer Monatsblutung nicht vorhersehbar waren?* • *Frage 15: dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Unterwäsche beschmutzen könnten?* • *Frage 22: dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie die Bettwäsche beschmutzen könnten?* • *Frage 28: dazu geführt, dass es Ihnen lästig war, immer Ersatzbinden, Tampons oder Kleidung zum Wechseln bei sich zu haben, um „Missgeschicke“ zu vermeiden?* • *Frage 32: dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Oberbekleidung beschmutzen könnten?* Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „nie“ bis „immer“ für die gesundheitsbezogenen *Quality of Life*-(QoL-)Fragen. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen. Um den Score der *Concern*-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 5 Fragen berechnet: Tabelle 4-97: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Concern*-Skala **Concern-Skala** | **Addition der Scores der 5 Fragen** | **Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl** | **Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl** 5, 25 | 20 Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Je besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität, umso höher ist der erreichte Score. $Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$ **Erhebungszeitpunkt:** Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen. **Analysepopulation:**

	Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis). **Darstellung im Dossier:** • Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes „des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“ wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der Concern-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-99 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 46,83 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 45,41 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-99, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur 13,72 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 15,74 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 33,11 Punkten [26,19; 40,02] bzw. 29,67 Punkten [22,71; 36,63] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 1,14 [0,87; 1,42] und in LIBERTY 2 1,04 [0,76; 1,32]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	23,0 (18,60)	45,10 (2,759)	32,09 [24,76; 39,41] < 0,0001	1,15 [0,87; 1,43]
		Woche 12	110 (85,9)	67,2 (31,32)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	22,2 (19,34)	13,02 (2,649)		
		Woche 12	117 (92,1)	34,6 (24,66)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	24,9 (22,38)	39,22 (2,944)	23,88 [16,18; 31,58] < 0,0001	0,82 [0,55; 1,09]
		Woche 12	114 (91,2)	64,1 (31,93)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	24,9 (20,60)	15,34 (3,006)		
		Woche 12	112 (86,8)	38,5 (26,84)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	23,0 (18,60)	48,55 (3,041)	34,13 [25,97; 42,29] < 0,0001	1,13 [0,83; 1,43]
		Woche 24	98 (76,6)	71,1 (31,92)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	22,2 (19,34)	14,42 (2,954)		
		Woche 24	103 (81,1)	35,6 (27,75)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	24,9 (22,38)	51,60 (2,937)	35,46 [27,73; 43,19] < 0,0001	1,27 [0,96; 1,58]
		Woche 24	98 (78,4)	80,6 (26,14)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	24,9 (20,60)	16,14 (2,999)		
		Woche 24	96 (74,4)	39,9 (27,13)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	23,0 (18,60)	46,83 (2,605)	33,11 [26,19; 40,02] < 0,0001	1,14 [0,87; 1,42]
		Gesamt	113 (88,3)	68,8 (28,91)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	22,2 (19,34)	13,72 (2,518)		
		Gesamt	119 (93,7)	34,9 (24,05)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	24,9 (22,38)	45,41 (2,687)	29,67 [22,71; 36,63] < 0,0001	1,04 [0,76; 1,32]
		Gesamt	115 (92,0)	69,6 (28,88)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	24,9 (20,60)	15,74 (2,750)		
		Gesamt	114 (88,4)	38,6 (24,67)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hoher Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

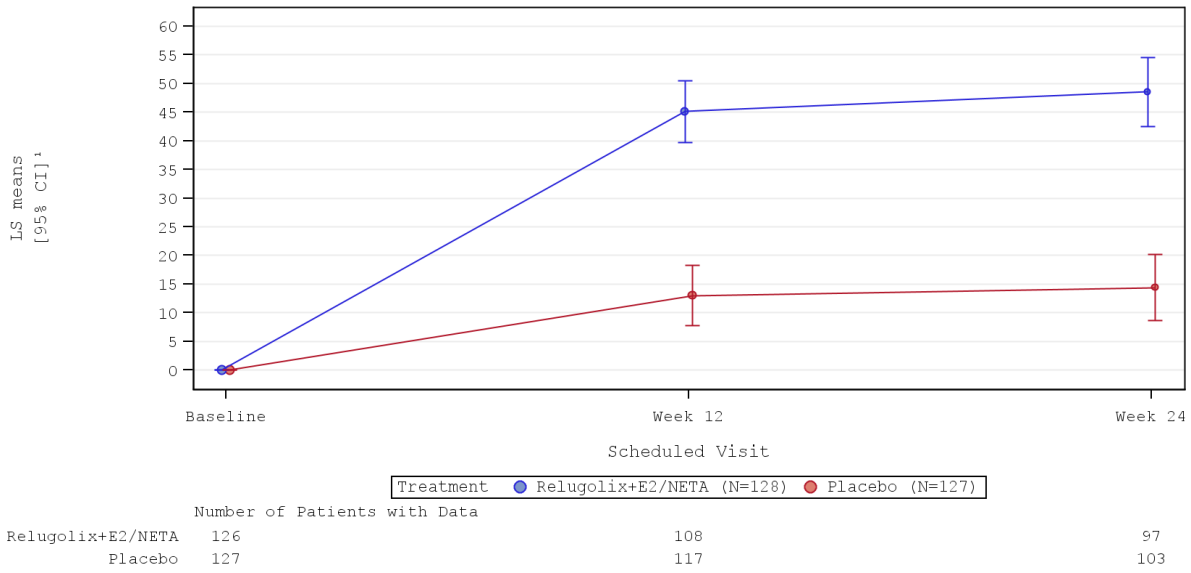
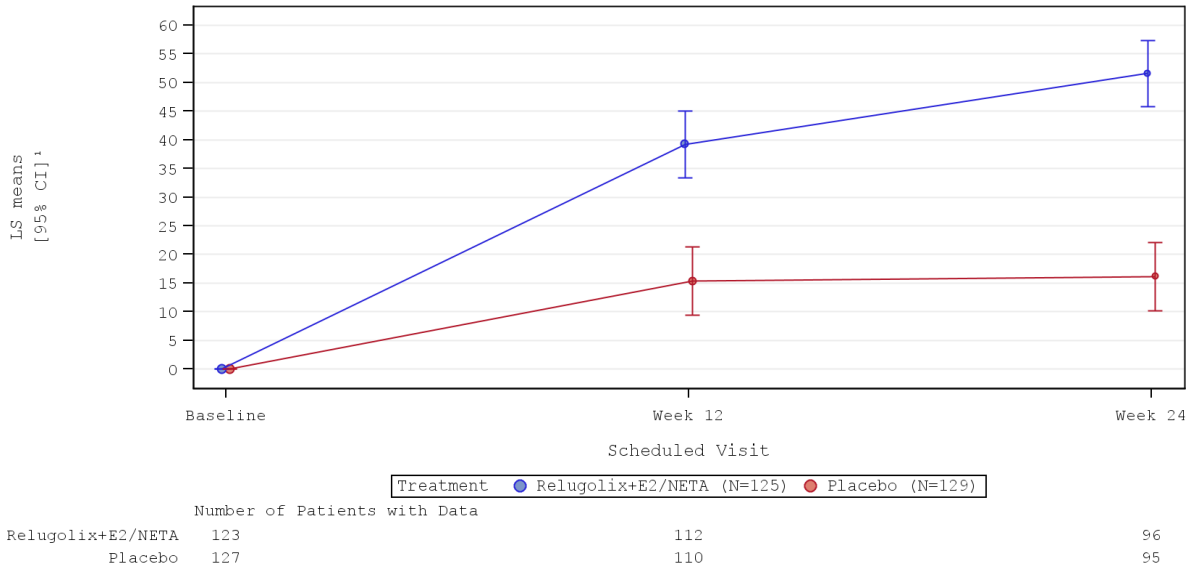


Abbildung 4-50: Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data

Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-51: Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“

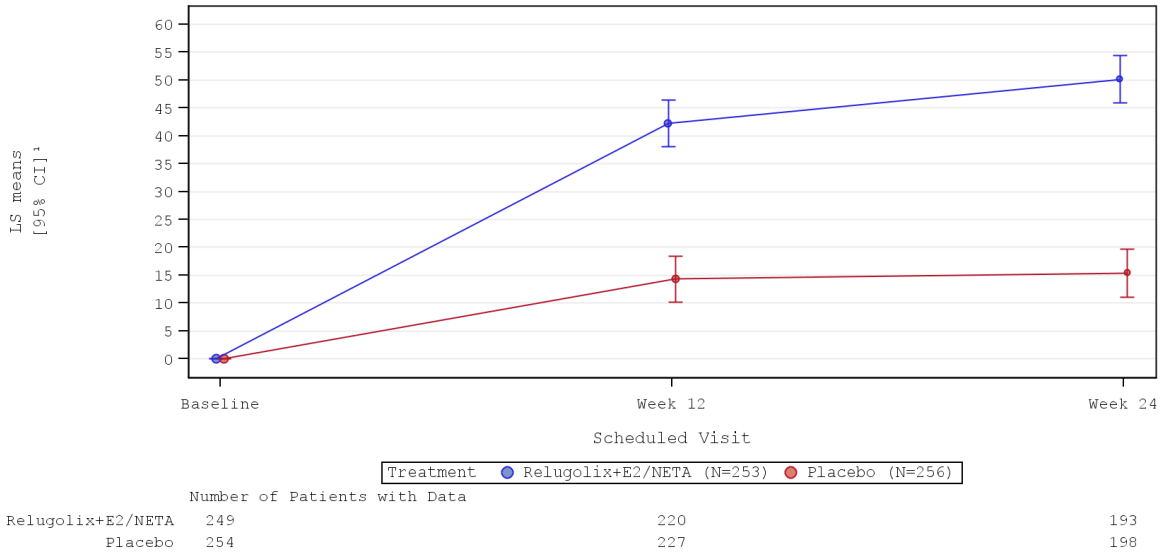
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-52 und in Tabelle 4-100 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-52 und in Tabelle 4-100 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die

mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 46,20 Punkte (Tabelle 4-100, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 14,86 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 31,35 Punkten [26,45; 36,24] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 1,09 [0,89; 1,29]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

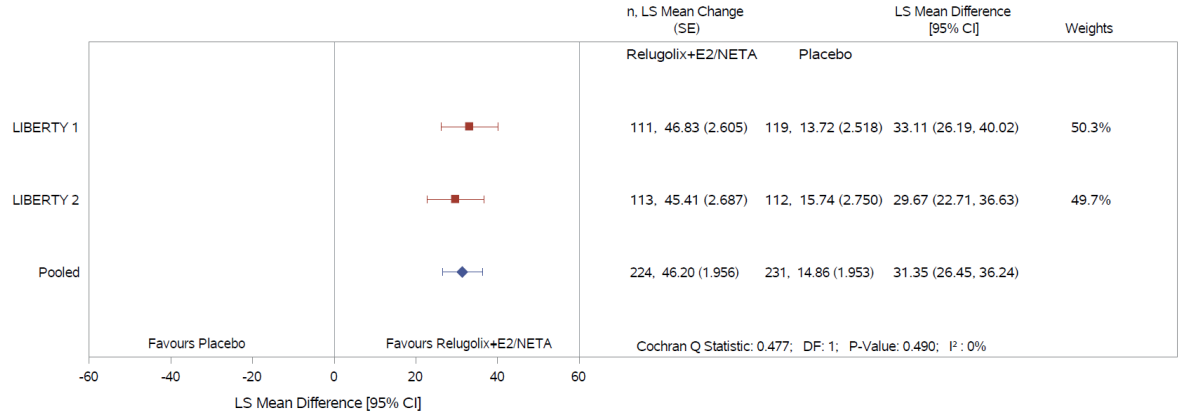


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-100: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	23,9 (20,54)	42,24 (2,100)	27,94 [22,63; 33,24] < 0,0001	0,98 [0,78; 1,17]
		Woche 20	224 (88,5)	65,6 (31,60)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	23,5 (19,99)	14,31 (2,086)		
		Woche 20	229 (89,5)	36,5 (25,77)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	23,9 (20,54)	50,16 (2,189)	34,76 [29,14; 40,38] < 0,0001	1,20 [0,98; 1,41]
		Woche 24	196 (77,5)	75,8 (29,48)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	23,5 (19,99)	15,41 (2,187)		
		Woche 24	199 (77,7)	37,7 (27,47)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	23,9 (20,54)	46,20 (1,956)	31,35 [26,45; 36,24] < 0,0001	1,09 [0,89; 1,29]
		Gesamt	228 (90,1)	69,2 (28,83)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	23,5 (19,99)	14,86 (1,953)		
		Gesamt	233 (91,0)	36,7 (24,37)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.4 UFS-QoL *Activities*-Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung der Endpunkte zur *Activities*-Skala“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“ zuzuordnen sind [10]. Zur Berechnung des Scores der *Activities*-Skala wurden folgenden Fragen berücksichtigt: *Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Uterusmyomen...* • *Frage 10: dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, wenn Sie unterwegs sein wollten?* • *Frage 11: Sie körperlich in dem, was Sie tun konnten beeinträchtigt?* • *Frage 13: dazu geführt, dass Sie weniger Zeit mit Sport oder anderen körperlichen Aktivitäten verbracht haben?* • *Frage 19: dazu geführt, dass es Ihnen schwerfiel, das zu tun, was Sie normalerweise tun* • *Frage 20: Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?* • *Frage 27: dazu geführt, dass Sie sorgfältiger geplant haben, was Sie tun wollen?* • *Frage 29: dazu geführt, dass Sie in peinliche Situationen gerieten?* Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „nie“ bis „immer“ für die gesundheitsbezogenen *Quality of Life*-(QoL-)Fragen. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen. Um den Score der *Activities*-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 7 Fragen berechnet: Tabelle 4-102: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Activities*-Skala

***Activities*-Skala**	**Addition der Scores der 7 Fragen**	**Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl**	**Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl**
		7, 35	28

Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Je besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität, umso höher ist der erreichte Score.

$$Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$$

Responder wurden definiert als Patientinnen, die mindestens eine Zunahme von 25 Punkten (*post-hoc* definierte Responder-Analyse) auf der *Activities*-Skala gegenüber ihrem Ausgangswert (Woche 0) zu Woche 24 erreicht haben.

Erhebungszeitpunkt:

Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen.

Analysepopulation:

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite
- *Post-hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur *Activities*-Skala“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Endpunkte zur *Activities*-Skala wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der Activities-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-104 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 42,01 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 39,97 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-104, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur 13,34 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 16,36 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 28,67 Punkten [22,07; 35,26] bzw. 23,61 Punkten [17,21; 30,02] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 1,05 [0,77; 1,32] und in LIBERTY 2 0,90 [0,63; 1,17]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	37,8 (23,54)	39,90 (2,593)	27,55 [20,67; 34,43] < 0,0001	1,05 [0,77; 1,33]
		Woche 12	110 (85,9)	75,4 (26,67)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	32,8 (23,12)	12,35 (2,490)		
		Woche 12	117 (92,1)	44,8 (25,21)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	37,3 (25,63)	36,69 (2,684)	21,00 [13,99; 28,02] < 0,0001	0,79 [0,52; 1,07]
		Woche 12	114 (91,2)	73,2 (29,17)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	34,5 (21,49)	15,68 (2,741)		
		Woche 12	112 (86,8)	48,3 (26,13)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	37,8 (23,54)	44,12 (2,870)	29,79 [22,09; 37,48] < 0,0001	1,04 [0,75; 1,33]
		Woche 24	98 (76,6)	80,3 (24,94)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	32,8 (23,12)	14,34 (2,785)		
		Woche 24	103 (81,1)	46,4 (27,20)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	37,3 (25,63)	43,26 (2,717)	26,22 [19,06; 33,38] < 0,0001	1,00 [0,70; 1,30]
		Woche 24	98 (78,4)	84,4 (21,41)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	34,5 (21,49)	17,04 (2,774)		
		Woche 24	96 (74,4)	50,4 (27,77)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	37,8 (23,54)	42,01 (2,484)	28,67 [22,07; 35,26] < 0,0001	1,05 [0,77: 1,32]
		Gesamt	113 (88,3)	77,6 (23,81)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	32,8 (23,12)	13,34 (2,400)		
		Gesamt	119 (93,7)	45,2 (24,12)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	37,3 (25,63)	39,97 (2,475)	23,61 [17,21; 30,02] < 0,0001	0,90 [0,63; 1,17]
		Gesamt	115 (92,0)	76,5 (24,96)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	34,5 (21,49)	16,36 (2,532)		
		Gesamt	114 (88,4)	49,0 (24,91)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hoher Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

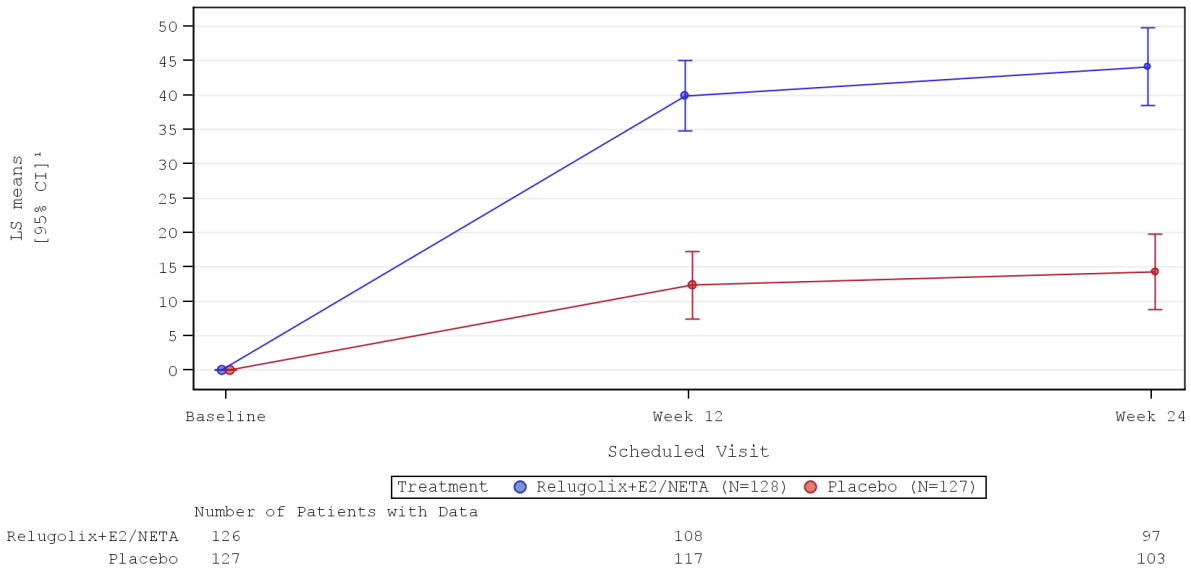
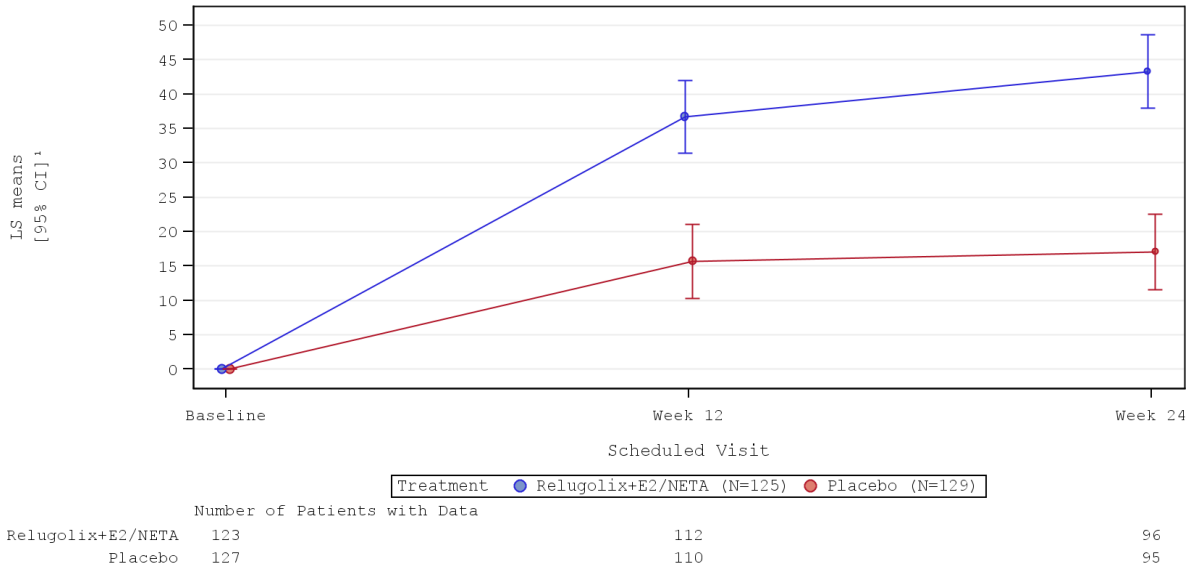


Abbildung 4-53: Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data

Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-54: Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala“

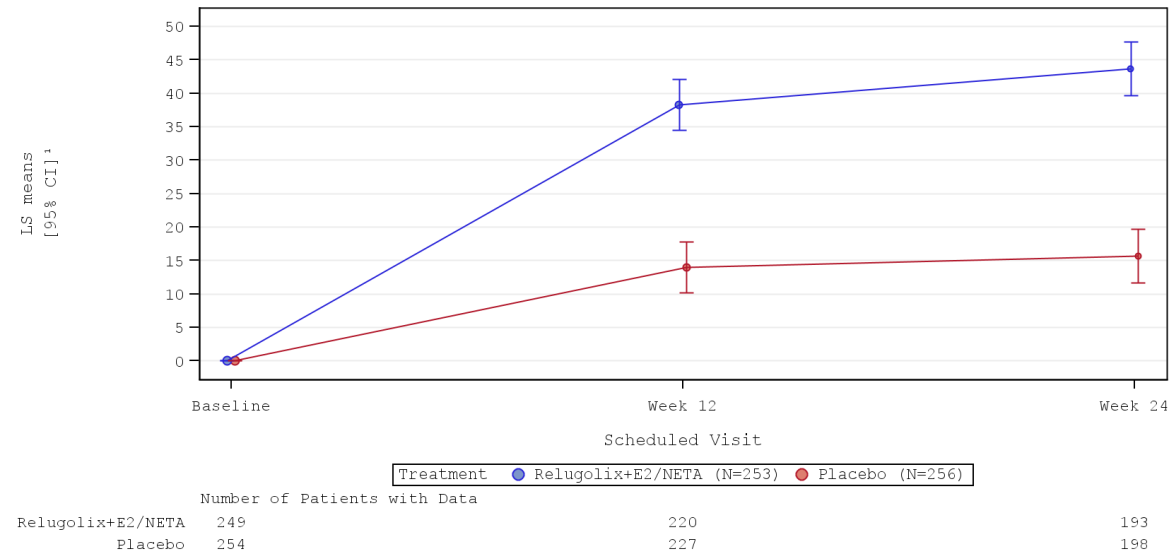
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-55 und in Tabelle 4-105 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-55 und in Tabelle 4-105 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die

mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 40,93 Punkte (Tabelle 4-105, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 14,78 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 26,15 Punkten [21,57; 30,73] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 0,98 [0,78; 1,17]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

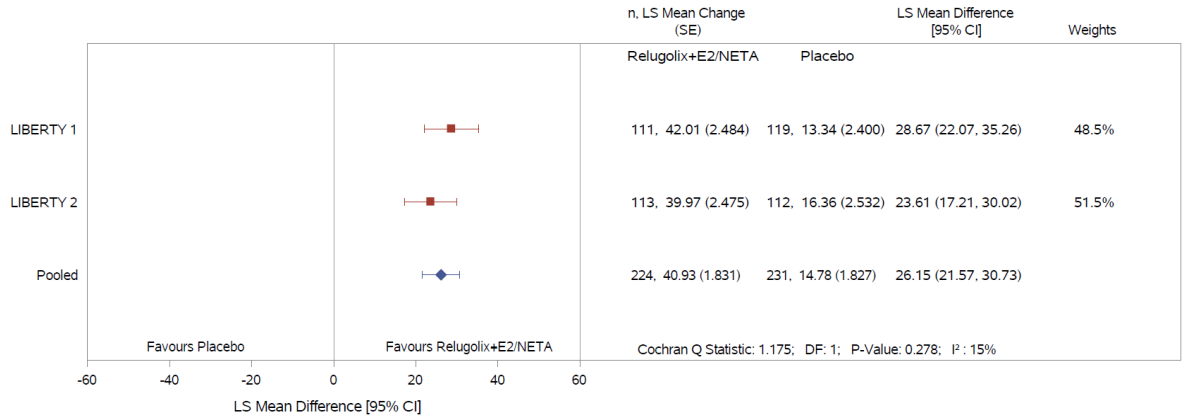


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-105: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	37,5 (24,54)	38,23 (1,941)	24,30 [19,40; 29,19] < 0,0001	0,92 [0,73; 1,12]
		Woche 12	224 (88,5)	74,3 (27,93)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	33,7 (22,29)	13,94 (1,929)		
		Woche 12	229 (89,5)	46,5 (25,67)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	37,5 (24,54)	43,62 (2,043)	28,00 [22,76; 33,24] < 0,0001	1,02 [0,81; 1,23]
		Woche 24	196 (77,5)	82,4 (23,27)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	33,7 (22,29)	15,62 (2,041)		
		Woche 24	199 (77,7)	48,4 (27,48)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	37,5 (24,54)	40,93 (1,831)	26,15 [21,57; 30,73] < 0,0001	0,98 [0,78; 1,17]
		Gesamt	228 (90,1)	77,0 (24,35)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	33,7 (22,29)	14,78 (1,827)		
		Gesamt	233 (91,0)	47,0 (24,53)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

b. Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala (Post-definierte Responder-Analyse)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der Activities-Skala" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Post-hoc definierte Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala"

Die Ergebnisse für die *post-hoc* definierte Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-106 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 56,3 % bzw. 60,8 % der Patientinnen eine Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala (Tabelle 4-106). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 22,8 % bzw. 26,4 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,47 [1,73; 3,53], p < 0,0001 bzw. 2,31 [1,67; 3,18], p < 0,0001).

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala"

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	72 (56,3)	4,41 [2,56; 7,60]	2,47 [1,73; 3,53]	0,34 [0,22; 0,45]	< 0,0001
Placebo	127	29 (22,8)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	76 (60,8)	4,49 [2,61; 7,72]	2,31 [1,67; 3,18]	0,34 [0,23; 0,46]	< 0,0001
Placebo	129	34 (26,4)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

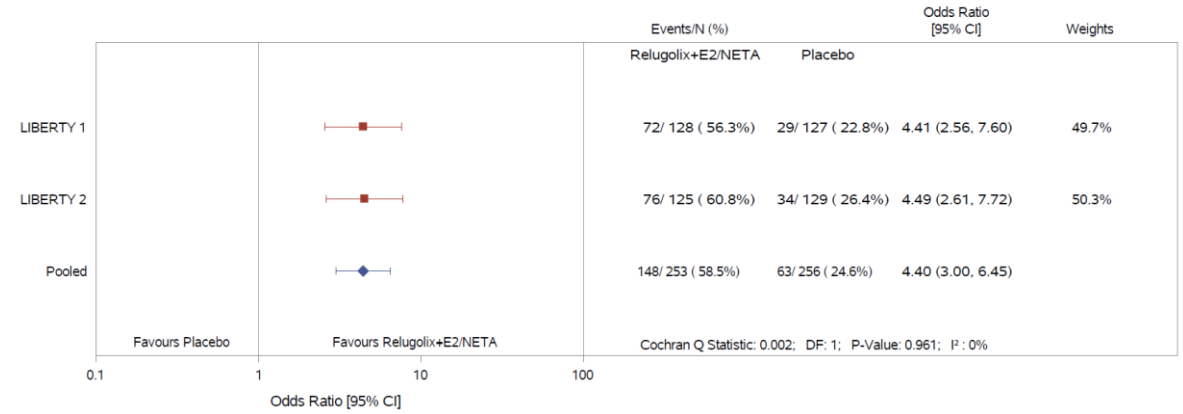
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“

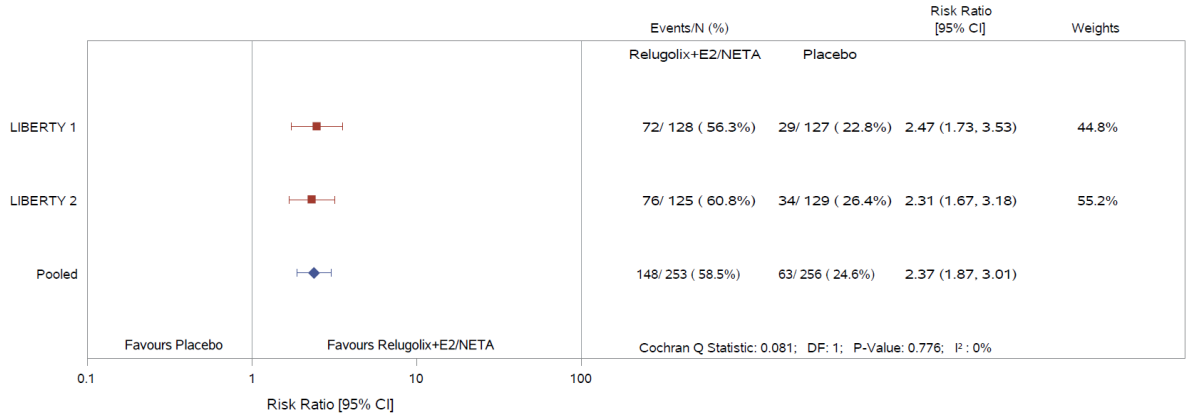
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-56 und in Tabelle 4-107 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ (RR [95 % KI]: 2,37 [1,87; 3,01], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

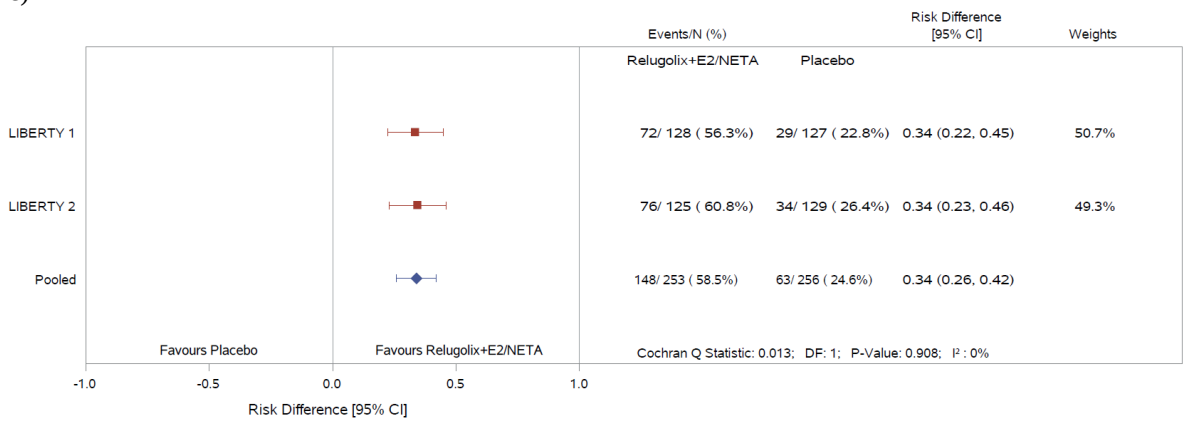


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“

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

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

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

Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-107: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	148 (58,5)	4,40 [3,00; 6,45]	2,37 [1,87; 3,01]	0,34 [0,26; 0,42]	< 0,0001
Placebo	256	63 (24,6)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.5 UFS-QoL *Revised Activities*-Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Operationalisierung der Endpunkte zur *Revised Activities*-Skala“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“ zuzuordnen sind [10]. Die *Revised Activities*-Skala wurde ausgehend von der *Activities*-Skala mit Hilfe von betroffenen Patientinnen entwickelt, die gebeten wurden, anzugeben, welche der Fragen der Unterkategorie „*Activities*“ von ihnen als relevant bzw. weniger relevant eingestuft werden. Die Fragen 10 und 29 wurden dabei von den befragten Patientinnen als am wenigsten relevant beurteilt und werden daher in der ergänzten neuen Subskala „*Revised Activities*“ nicht mehr berücksichtigt [45], zur Berechnung des Scores der *Revised Activities*-Skala wurden somit die folgenden Fragen berücksichtigt: *Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Uterusmyomen...* • *Frage 11: Sie körperlich in dem, was Sie tun konnten beeinträchtigt?* • *Frage 13: dazu geführt, dass Sie weniger Zeit mit Sport oder anderen körperlichen Aktivitäten verbracht haben?* • *Frage 19: dazu geführt, dass es Ihnen schwerfiel, das zu tun, was Sie normalerweise tun* • *Frage 20: Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?* • *Frage 27: dazu geführt, dass Sie sorgfältiger geplant haben, was Sie tun wollen?* Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „nie“ bis „immer“ für die gesundheitsbezogenen *Quality of Life*-(QoL-)Fragen. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen. Um den Score der *Revised Activities*-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 5 Fragen berechnet: Tabelle 4-109: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Revised Activities*-Skala

***Revised Activities*-Skala**	**Addition der Scores der 5 Fragen**	**Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl**	**Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl**
		5, 25	20

Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Je besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität, umso höher ist der erreichte Score.

$$Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$$

Responder wurden definiert als Patientinnen, die mindestens eine Zunahme von 20 Punkten (gemäß CSR) bzw. von 25 Punkten (*post-hoc* definierte Responder-Analyse) auf der *Revised Activities*-Skala gegenüber ihrem Ausgangswert (Woche 0) zu Woche 24 erreicht haben.

Erhebungszeitpunkt:

Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen.

Analysepopulation:

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite
- Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala
- Post-hoc definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur *Revised Activities*-Skala“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Endpunkte zur *Revised Activities*-Skala wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der Revised Activities-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-111 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 43,65 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 40,86 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-111, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur 13,78 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 16,52 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 29,87 Punkten [23,13; 36,61] bzw. 24,34 Punkten [17,63; 31,05] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 1,06 [0,79; 1,34] und in LIBERTY 2 0,88 [0,61; 1,16]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	35,0 (23,92)	41,40 (2,685)	29,06 [21,93; 36,18] < 0,0001	1,07 [0,79; 1,35]
		Woche 12	110 (85,9)	74,6 (28,02)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	30,4 (24,17)	12,35 (2,578)		
		Woche 12	117 (92,1)	42,7 (26,24)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	35,5 (26,76)	37,70 (2,843)	21,09 [13,66; 28,53] < 0,0001	0,75 [0,48; 1,02]
		Woche 12	114 (91,2)	72,5 (30,39)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	32,2 (21,45)	16,61 (2,902)		
		Woche 12	112 (86,8)	46,9 (27,70)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	35,0 (23,92)	45,89 (2,927)	30,68 [22,83; 38,53] < 0,0001	1,05 [0,76; 1,35]
		Woche 24	98 (76,6)	79,6 (26,49)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	30,4 (24,17)	15,21 (2,842)		
		Woche 24	103 (81,1)	45,1 (27,28)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	35,5 (26,76)	44,01 (2,811)	27,59 [20,19; 34,98] < 0,0001	1,02 [0,72; 1,32]
		Woche 24	98 (78,4)	83,8 (22,25)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	32,2 (21,45)	16,43 (2,871)		
		Woche 24	96 (74,4)	47,7 (28,27)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	35,0 (23,92)	43,65 (2,541)	29,87 [23,13; 36,61] < 0,0001	1,06 [0,79; 1,34]
		Gesamt	113 (88,3)	76,9 (25,07)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	30,4 (24,17)	13,78 (2,455)		
		Gesamt	119 (93,7)	43,4 (24,57)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA		Woche 0	123 (98,4)	35,5 (26,76)	40,86 (2,593)	24,34 [17,63; 31,05] < 0,0001	0,88 [0,61; 1,16]
		Gesamt	115 (92,0)	75,7 (25,99)			
Placebo		Woche 0	127 (98,4)	32,2 (21,45)	16,52 (2,654)		
		Gesamt	114 (88,4)	47,0 (25,93)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hoher Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

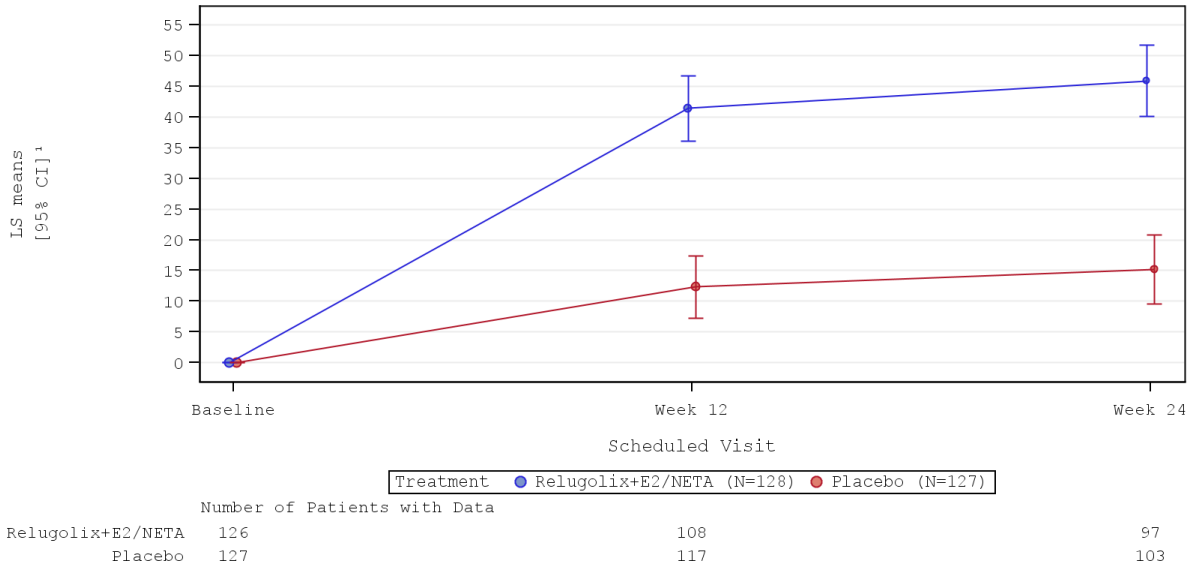
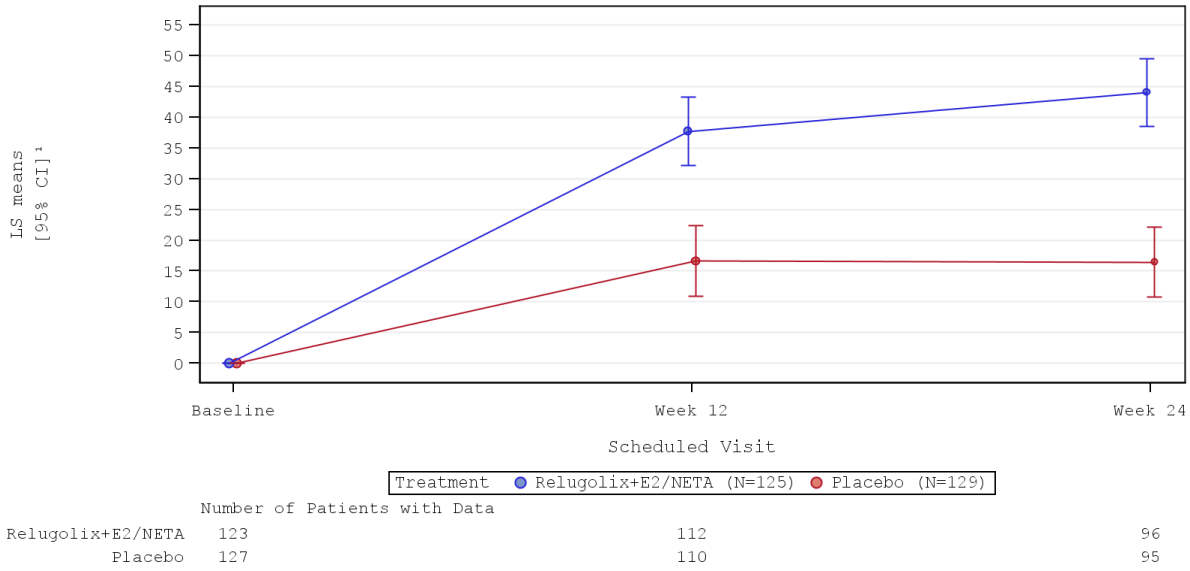


Abbildung 4-57: Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-58: Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

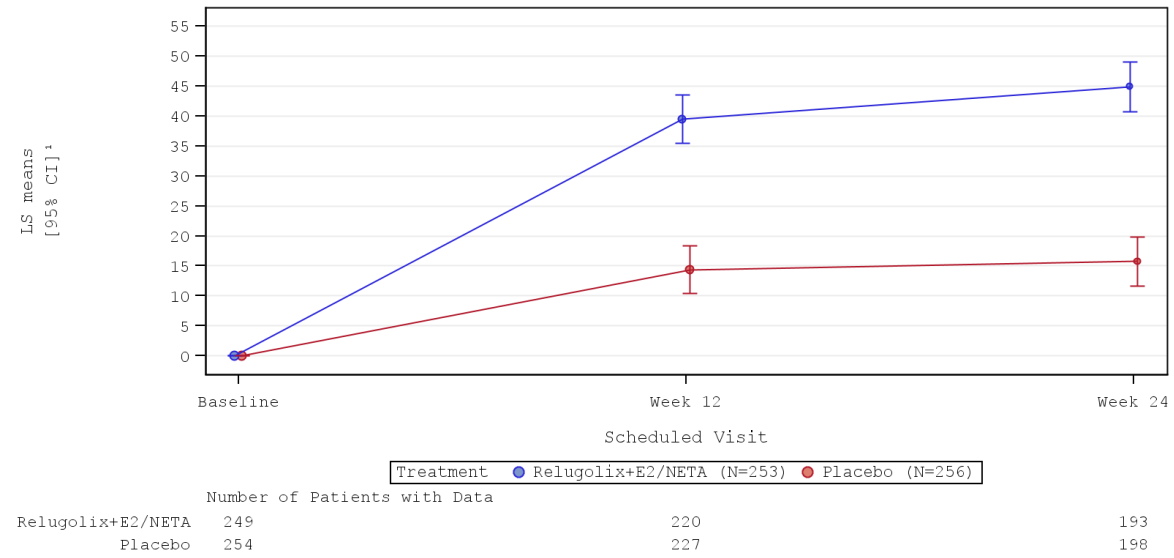
Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala“

Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-59 und in Tabelle 4-112 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Revsied Activities*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 24$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-66 und in Tabelle 4-112 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 42,18 Punkte (Tabelle 4-112, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 15,05 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 27,12 Punkten [22,38; 31,87] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 0,98 [0,78; 1,17]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

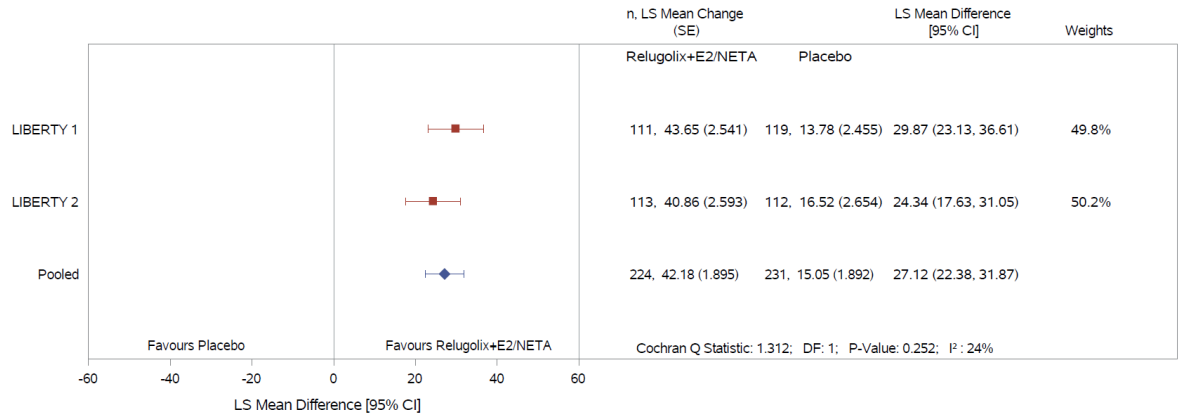


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.
b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-112: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	35,3 (25,31)	39,48 (2,032)	25,13 [20,00; 30,27] < 0,0001	0,91 [0,72; 1,10]
		Woche 12	224 (88,5)	73,5 (29,20)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	31,3 (22,83)	14,35 (2,019)		
		Woche 12	229 (89,5)	44,8 (26,99)			

Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	35,3 (25,31)	44,87 (2,099)	29,12 [23,74; 34,49] < 0,0001	1,04 [0,83; 1,25]
		Woche 24	196 (77,5)	81,7 (24,48)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	31,3 (22,83)	15,76 (2,097)		
		Woche 24	199 (77,7)	46,4 (27,72)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	35,3 (25,31)	42,18 (1,895)	27,12 [22,38; 31,87] < 0,0001	0,98 [0,78; 1,17]
		Gesamt	228 (90,1)	76,3 (25,49)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	31,3 (22,83)	15,05 (1,892)		
		Gesamt	233 (91,0)	45,2 (25,25)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

b. Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der Revised Activities-Skala" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala

Die Ergebnisse für die Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-113 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 60,9 % bzw. 62,4 % der Patientinnen eine Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala (Tabelle 4-113). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 35,4 % bzw. 32,6 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 1,72 [1,31; 2,27], p < 0,0001 bzw. 1,92 [1,45; 2,56], p < 0,0001).

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala"

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	78 (60,9)	2,87 [1,72; 4,77]	1,72 [1,31; 2,27]	0,26 [0,14; 0,37]	< 0,0001
Placebo	127	45 (35,4)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	78 (62,4)	3,49 [2,07; 5,86]	1,92 [1,45; 2,56]	0,30 [0,18; 0,42]	< 0,0001
Placebo	129	42 (32,6)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

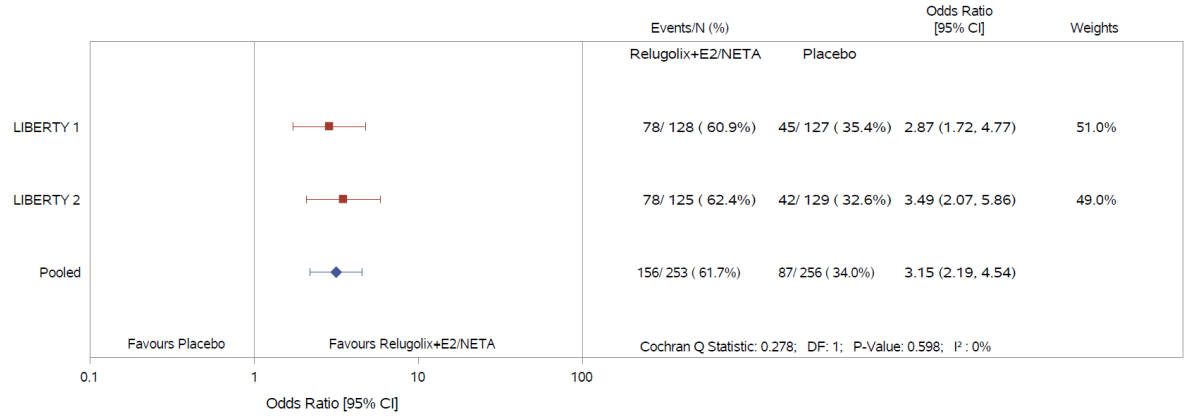
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“

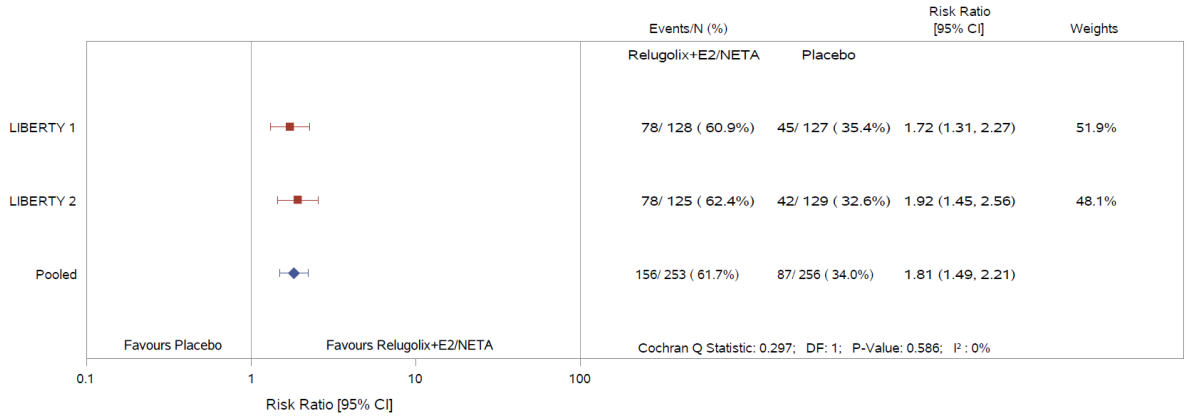
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-60 und in Tabelle 4-114 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ (RR [95 % KI]: 1,81 [1,49; 2,21], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

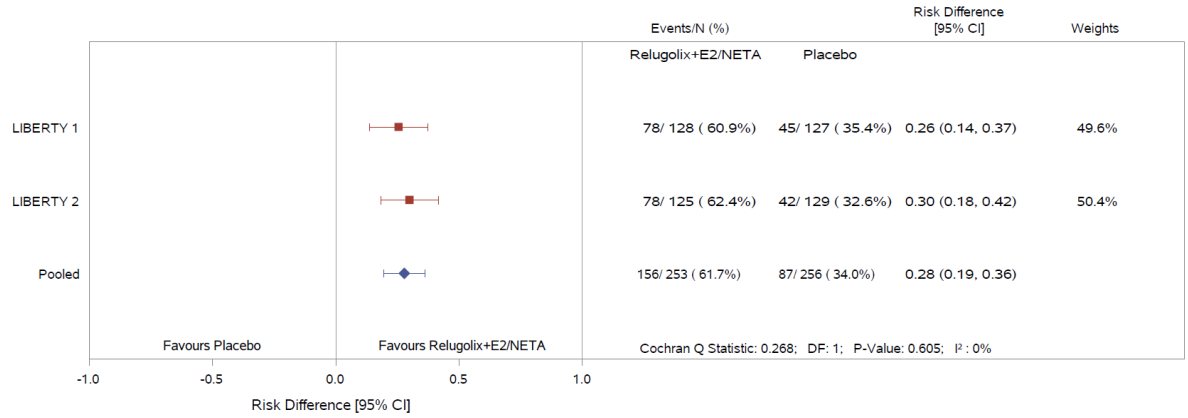


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografische Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode. Die gepoolte Analyse, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt), wurde mittels einstufiger IPD-Meta-Analyse basierend auf einem Modell mit festem Effekt berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-114: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	156 (61,7)	3,15 [2,19; 4,54]	1,81 [1,49; 2,21]	0,28 [0,19; 0,36]	< 0,0001
Placebo	256	87 (34,0)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

c. Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der Revised Activities-Skala" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Post-hoc definierte Responder-Analyse: „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala"

Die Ergebnisse für die Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-115 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 57,8 % bzw. 60,8 % der Patientinnen eine Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala (Tabelle 4-115). Im Placebo-Arm trifft dies lediglich auf 26,8 % bzw. 24,8 % der Patientinnen zu. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 2,17 [1,57; 3,00], p < 0,0001 bzw. 2,46 [1,76; 3,44], p < 0,0001).

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala"

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	74 (57,8)	3,80 [2,24; 6,46]	2,17 [1,57; 3,00]	0,31 [0,20; 0,43]	< 0,0001
Placebo	127	34 (26,8)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	76 (60,8)	4,77 [2,78; 8,19]	2,46 [1,76; 3,44]	0,36 [0,25; 0,48]	< 0,0001
Placebo	129	32 (24,8)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

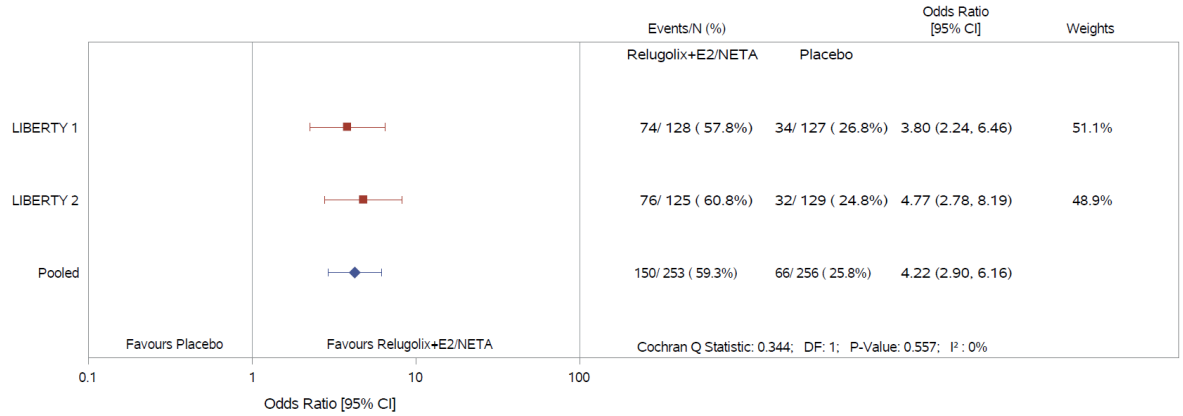
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“

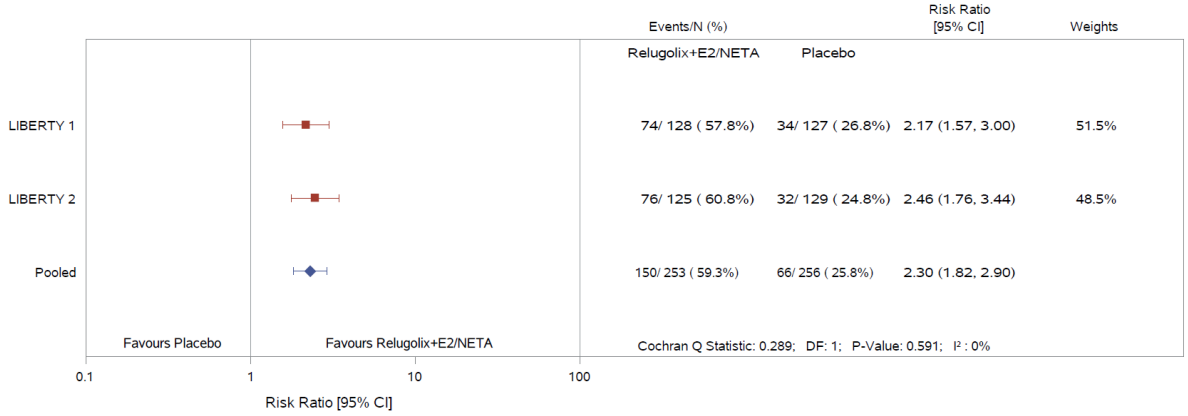
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-61und in Tabelle 4-116 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ (RR [95 % KI]: 2,30 [1,82; 2,90], $p < 0,0001$). Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)



c)

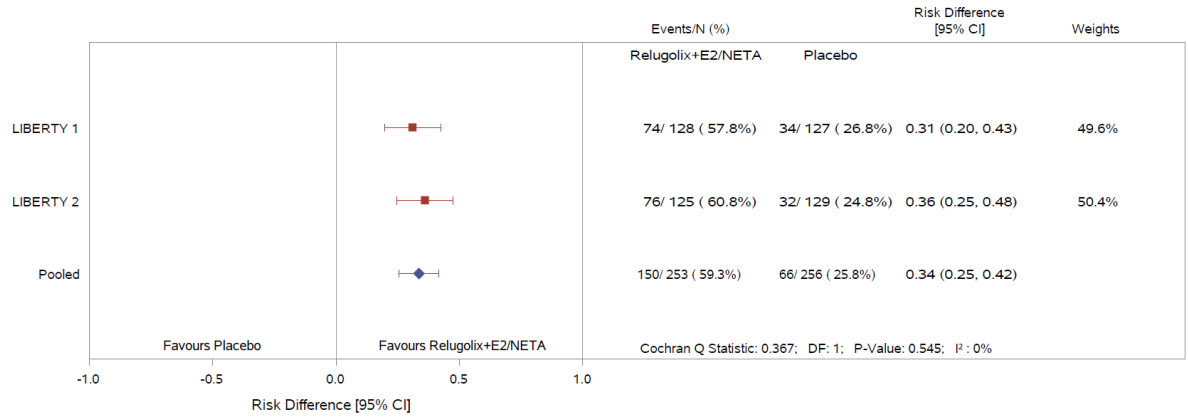


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“

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

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

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

Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder

einem Stratum ein Ereignis hatten. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-116: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	150 (59,3)	4,22 [2,90; 6,16]	2,30 [1,82; 2,90]	0,34 [0,25; 0,42]	< 0,0001
Placebo	256	66 (25,8)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.6 UFS-QoL *Energy / Mood*-Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“ zuzuordnen sind [10]. Zur Berechnung des Scores der *Energy / Mood*-Skala wurden folgenden Fragen berücksichtigt: *Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Uterusmyomen...* • *Frage 12: dazu geführt, dass Sie sich müde oder erschöpft gefühlt haben?* • *Frage 17: dazu geführt, dass Sie sich tagsüber schläfrig gefühlt haben?* • *Frage 23: dazu geführt, dass Sie traurig, mutlos oder ohne Hoffnung waren?* • *Frage 24: dazu geführt, dass Sie niedergeschlagen waren?* • *Frage 25: dazu geführt, dass Sie sich völlig erschöpft fühlten?* • *Frage 31: dazu geführt, dass Sie gereizt waren?* • *Frage 35: dazu geführt, dass Sie sich schwach fühlten als würde Energie aus Ihrem Körper gezogen?* Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „nie“ bis „immer“ für die gesundheitsbezogenen *Quality of Life*-(QoL-)Fragen. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen. Um den Score der *Energy / Mood*-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 7 Fragen berechnet: Tabelle 4-118: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Energy / Mood*-Skala

***Energy / Mood*-Skala**	**Addition der Scores der 7 Fragen**	**Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl**	**Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl**
		7, 35	28

Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Je besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität, umso höher ist der erreichte Score.

$$Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$$

Erhebungszeitpunkt:

Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen.

Analysepopulation:

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation

(Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood-Skala*“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“ wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der Energy / Mood-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-120 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 33,81 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 29,96 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-120, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur 12,26 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 13,41 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 21,54 Punkten [14,77; 28,32] bzw. 16,55 Punkten [10,64; 22,63] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 0,78 [0,51; 1,05] und in LIBERTY 2 0,66 [0,39; 0,93]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT Population)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	39,6 (23,76)	31,57 (2,652)	20,82 [13,78; 27,85] < 0,0001	0,78 [0,51; 1,05]
		Woche 12	110 (85,9)	70,4 (26,68)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	36,6 (23,78)	10,76 (2,549)		
		Woche 12	117 (92,1)	46,7 (24,27)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	40,7 (28,03)	26,72 (2,544)	13,32 [6,67; 19,97] 0,0001	0,53 [0,26; 0,80]
		Woche 12	114 (91,2)	68,6 (28,27)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	38,3 (25,28)	13,40 (2,598)		
		Woche 12	112 (86,8)	51,0 (25,65)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	39,6 (23,76)	36,04 (2,818)	22,27 [14,74; 29,81] < 0,0001	0,78 [0,50; 1,07]
		Woche 24	98 (76,6)	75,3 (26,17)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	36,6 (23,78)	13,77 (2,732)		
		Woche 24	103 (81,1)	49,1 (26,77)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	40,7 (28,03)	33,19 (2,589)	19,77 [12,95; 26,59] < 0,0001	0,79 [0,50; 1,09]
		Woche 24	98 (78,4)	79,5 (24,19)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	38,3 (25,28)	13,42 (2,642)		
		Woche 24	96 (74,4)	51,6 (27,82)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	39,6 (23,76)	33,81 (2,553)	21,54 [14,77; 28,32] < 0,0001	0,78 [0,51; 1,05]
		Gesamt	113 (88,3)	72,9 (24,74)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	36,6 (23,78)	12,26 (2,465)		
		Gesamt	119 (93,7)	47,4 (23,99)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	40,7 (28,03)	29,96 (2,350)	16,55 [10,46; 22,63] < 0,0001	0,66 [0,39; 0,93]
		Gesamt	115 (92,0)	71,8 (25,99)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	38,3 (25,28)	13,41 (2,405)		

		Gesamt	114 (88,4)	50,8 (24,47)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hoher Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

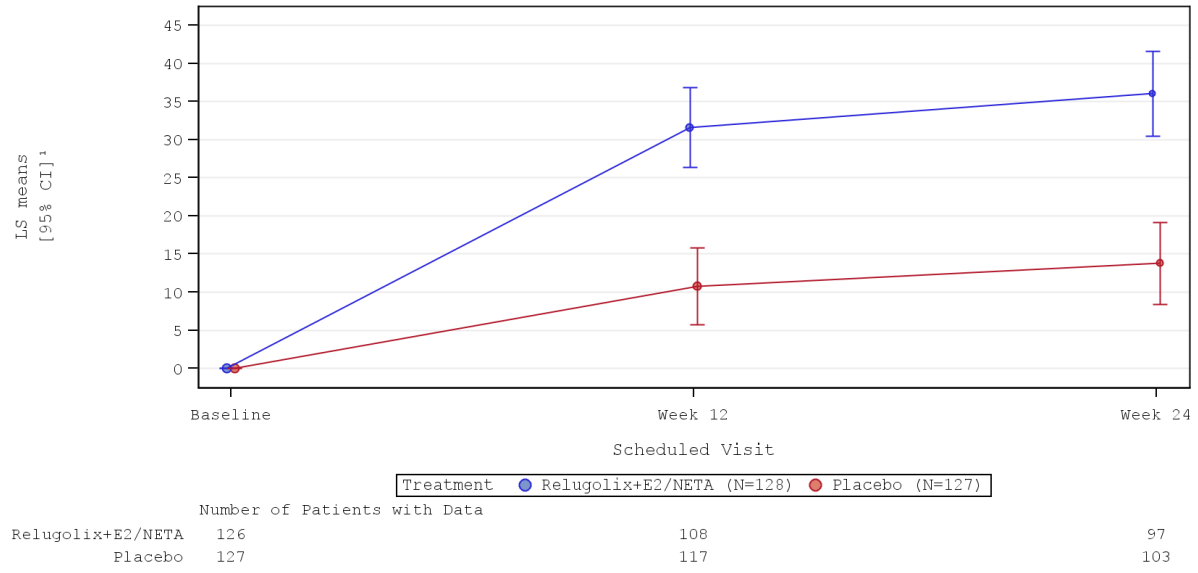
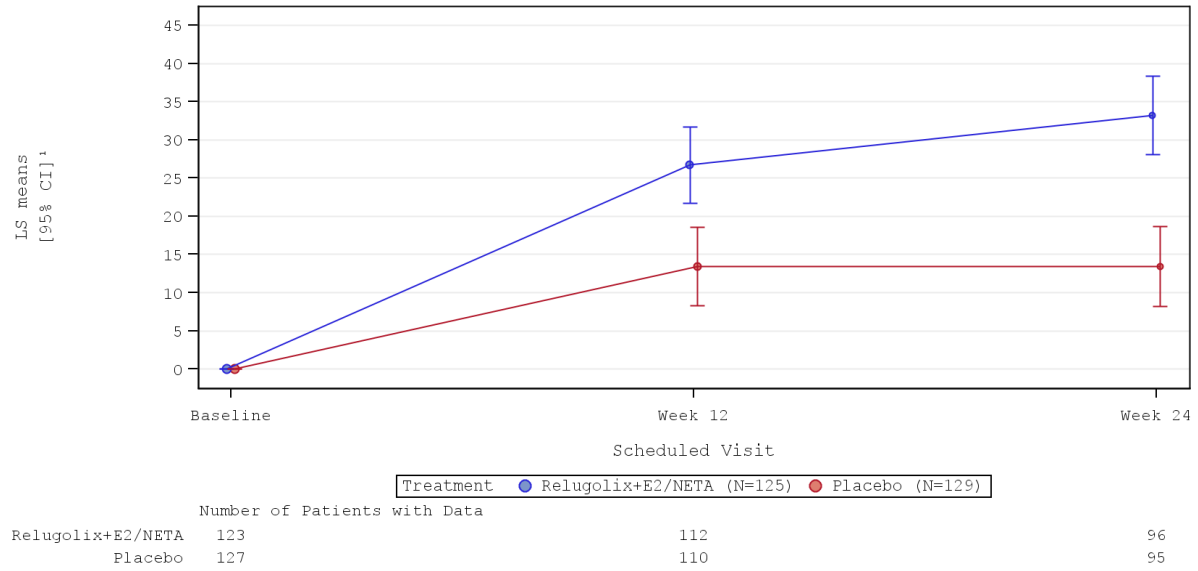


Abbildung 4-62: Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data

Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-63: Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“

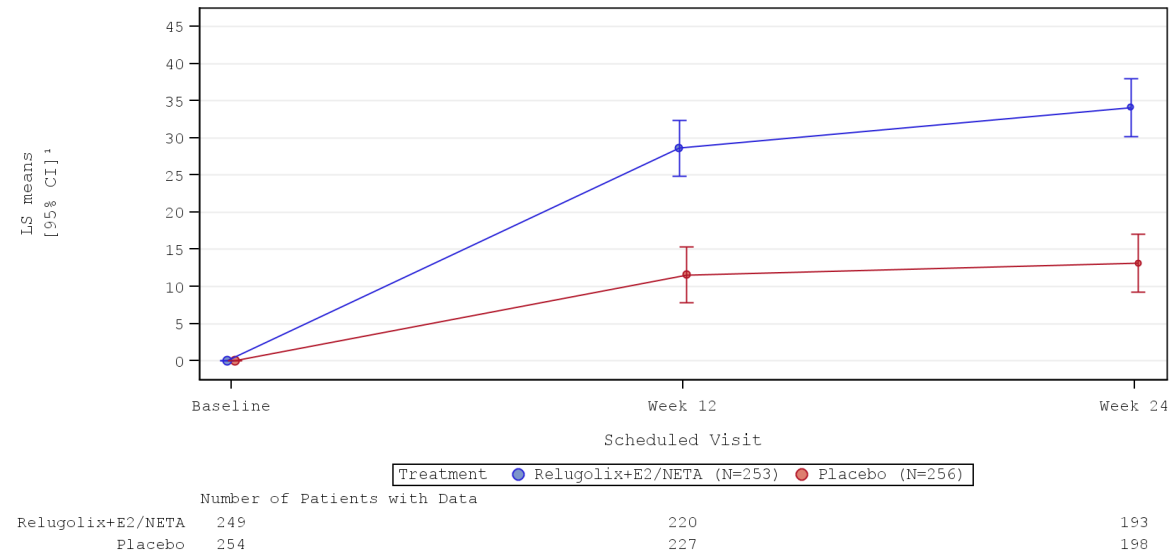
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-64 und in Tabelle 4-121 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 15$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-64 und in Tabelle 4-121 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt.

Die mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 31,34 Punkte (Tabelle 4-121, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 12,35 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 18,99 Punkten [14,44; 23,53] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0{,}0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 0,72 [0,53; 0,91]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

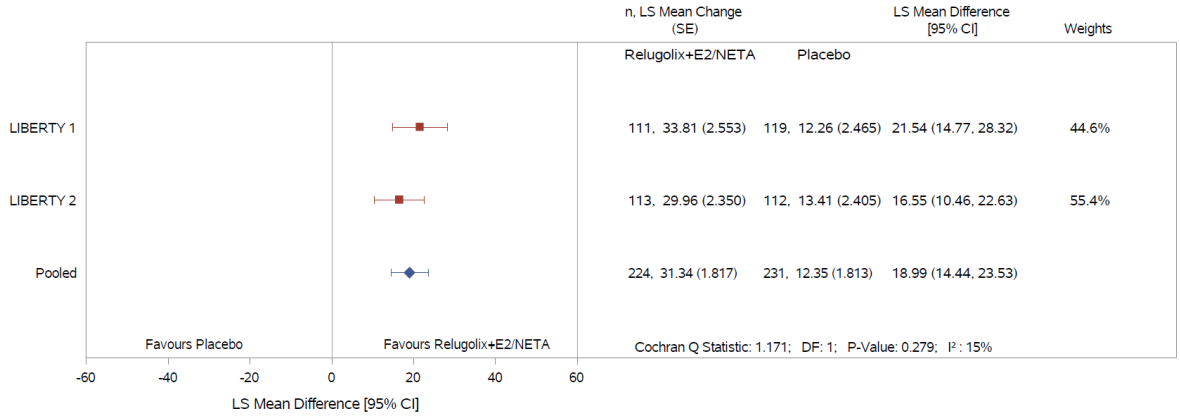


Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-121: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood-Skala*, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT Population)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	40,2 (25,91)	28,61 (1,916)	17,03 [12,21; 21,86] < 0,0001	0,66 [0,47; 0,85]
		Woche 12	224 (88,5)	69,5 (27,45)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	37,4 (24,50)	11,57 (1,905)		
		Woche 12	229 (89,5)	48,8 (24,99)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	40,2 (25,91)	34,06 (1,987)	20,94 [15,87; 26,01] < 0,0001	0,78 [0,58; 0,99]
		Woche 24	196 (77,5)	77,4 (25,22)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	37,4 (24,50)	13,12 (1,984)		
		Woche 24	199 (77,7)	50,3 (27,24)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	40,2 (25,91)	31,34 (1,817)	18,99 [14,44; 23,53] < 0,0001	0,72 [0,53; 0,91]
		Gesamt	228 (90,1)	72,3 (25,33)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	37,4 (24,50)	12,35 (1,813)		
		Gesamt	233 (91,0)	49,1 (24,23)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.7 UFS-QoL *Control*-Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“ zuzuordnen sind [10]. Zur Berechnung des Scores der *Control*-Skala wurden folgenden Fragen berücksichtigt: *Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Uterusmyomen...* • *Frage 14: dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, Ihr Leben nicht im Griff zu haben?* • *Frage 16: dazu geführt, dass Sie das Gefühlhatten, weniger leistungsfähig zu sein?* • *Frage 26: dazu geführt, dass Sie sich Sorgen um Ihre Gesundheit gemacht haben?* • *Frage 30: dazu geführt, dass Sie sich Sorgen um Ihre Zukunft gemacht haben?* • *Frage 34: Ihnen das Gefühl gegeben, dass Sie Ihre Gesundheit nicht im Griff haben?* Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „nie“ bis „immer“ für die gesundheitsbezogenen *Quality of Life*-(QoL-)Fragen. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen. Um den Score der *Control*-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 5 Fragen berechnet: Tabelle 4-123: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Control*-Skala **_Control_-Skala** | **Addition der Scores der 5 Fragen** | **Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl** | **Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl** 5, 25 | 20 Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Je besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität, umso höher ist der erreichte Score. $Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$ **Erhebungszeitpunkt:** Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen. **Analysepopulation:** Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control-Skala*“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“ wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der Control-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-125 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 30,62 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 27,08 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-125, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur 11,47 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 12,83 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 19,15 Punkten [12,23; 26,07] bzw. 14,25 Punkten [7,99; 20,51] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 0,68 [0,41; 0,94] und in LIBERTY 2 0,55 [0,29; 0,82]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	48,9 (26,64)	30,32 (2,661)	19,44 [12,38; 26,49] < 0,0001	0,72 [0,46; 0,99]
		Woche 12	110 (85,9)	76,3 (24,44)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	41,8 (25,76)	10,88 (2,557)		
		Woche 12	117 (92,1)	51,5 (27,08)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	48,0 (28,42)	24,34 (2,614)	11,69 [4,87; 18,52] 0,0009	0,45 [0,19; 0,72]
		Woche 12	114 (91,2)	73,4 (27,87)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	44,4 (26,83)	12,65 (2,670)		
		Woche 12	112 (86,8)	56,7 (28,41)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	48,9 (26,64)	30,93 (2,949)	18,87 [10,97; 26,76] < 0,0001	0,63 [0,35; 0,91]
		Woche 24	98 (76,6)	77,2 (26,62)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	41,8 (25,76)	12,06 (2,858)		
		Woche 24	103 (81,1)	52,1 (27,22)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	48,0 (28,42)	29,82 (2,682)	16,80 [9,73; 23,87] < 0,0001	0,66 [0,37; 0,95]
		Woche 24	98 (78,4)	82,9 (23,30)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	44,4 (26,83)	13,01 (2,737)		
		Woche 24	96 (74,4)	56,9 (30,88)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	48,9 (26,64)	30,62 (2,608)	19,15 [12,23; 26,07] < 0,0001	0,68 [0,41; 0,94]
		Gesamt	113 (88,3)	76,9 (23,34)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	41,8 (25,76)	11,47 (2,518)		
		Gesamt	119 (93,7)	51,3 (25,74)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	48,0 (28,42)	27,08 (2,420)	14,25 [7,99; 20,51] < 0,0001	0,55 [0,29; 0,82]
		Gesamt	115 (92,0)	76,2 (24,95)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	44,4 (26,83)	12,83 (2,476)		
		Gesamt	114 (88,4)	56,6 (27,49)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hoher Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

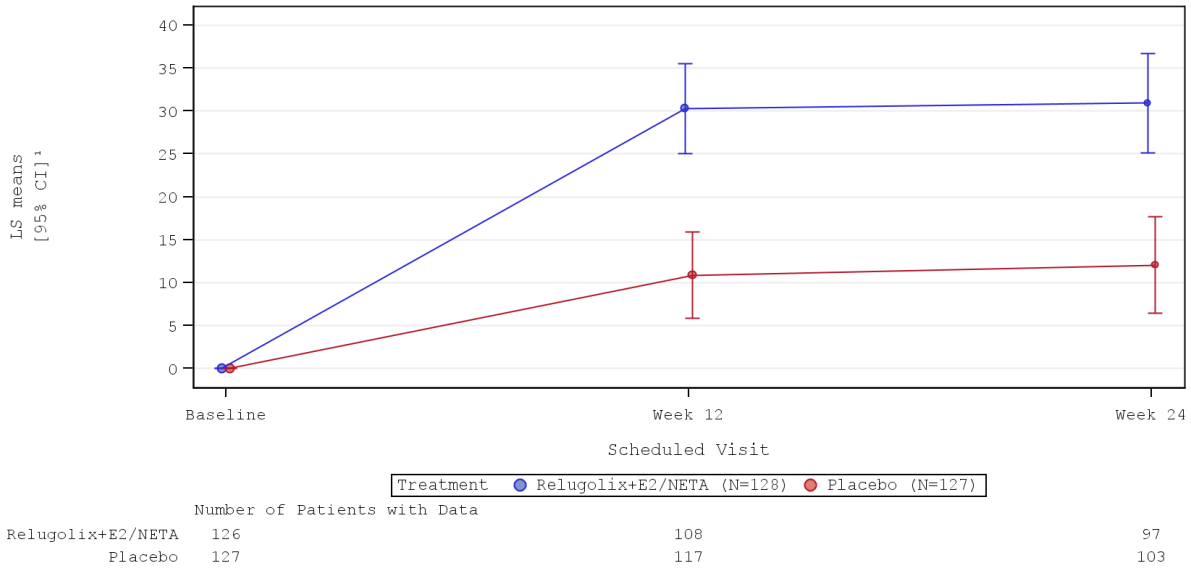
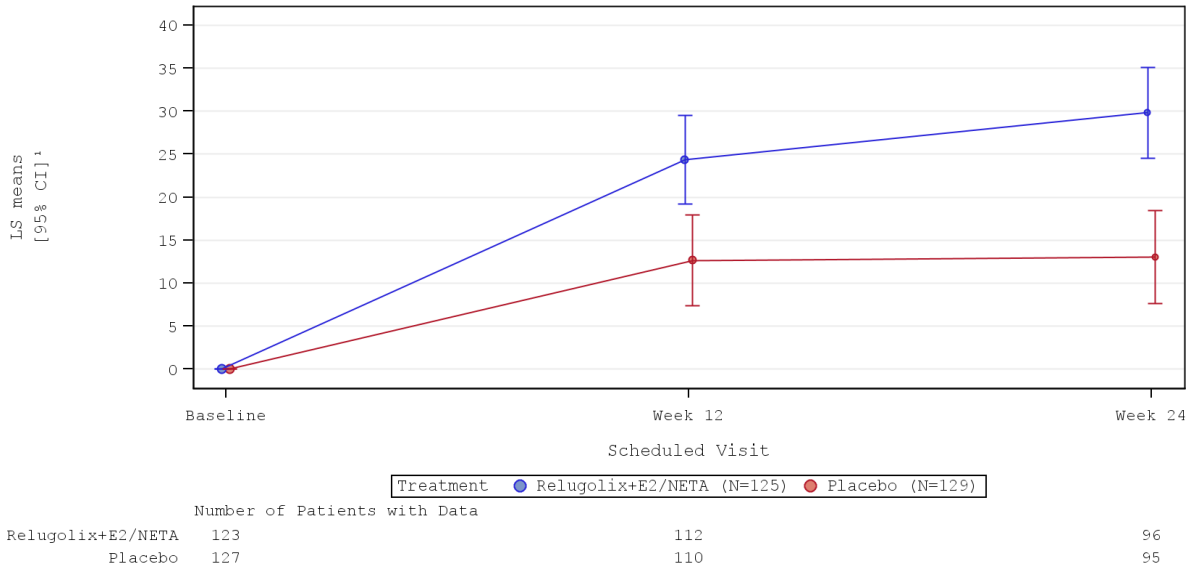


Abbildung 4-65: Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-66: Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“

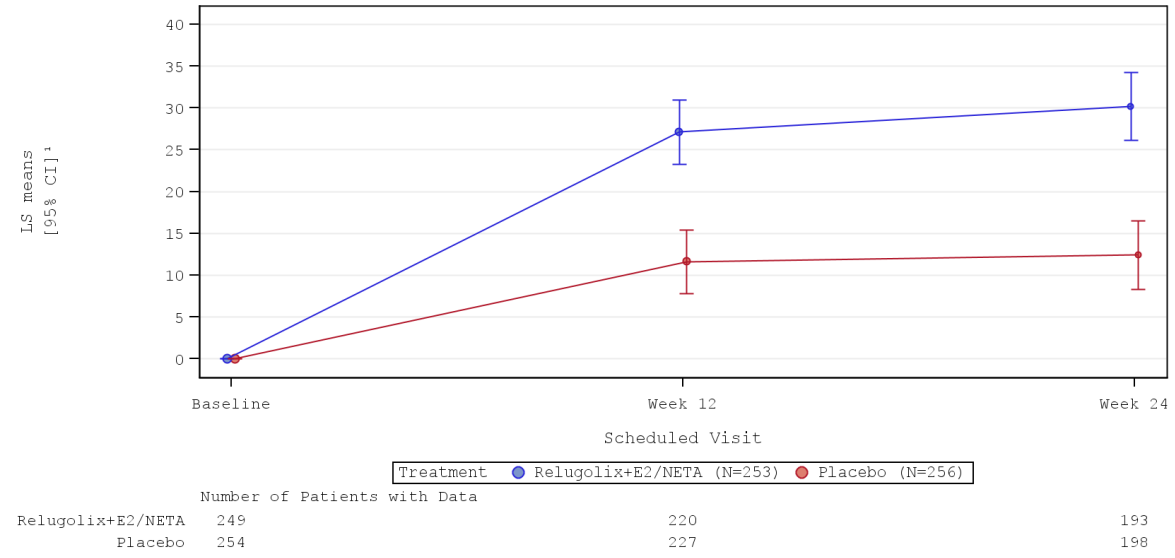
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-67 und in Tabelle 4-126 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 7$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-67 und in Tabelle 4-126 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die

mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 28,65 Punkte (Tabelle 4-126, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 12,02 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 16,63 Punkten [11,96; 21,30] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 0,61 [0,43; 0,80]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

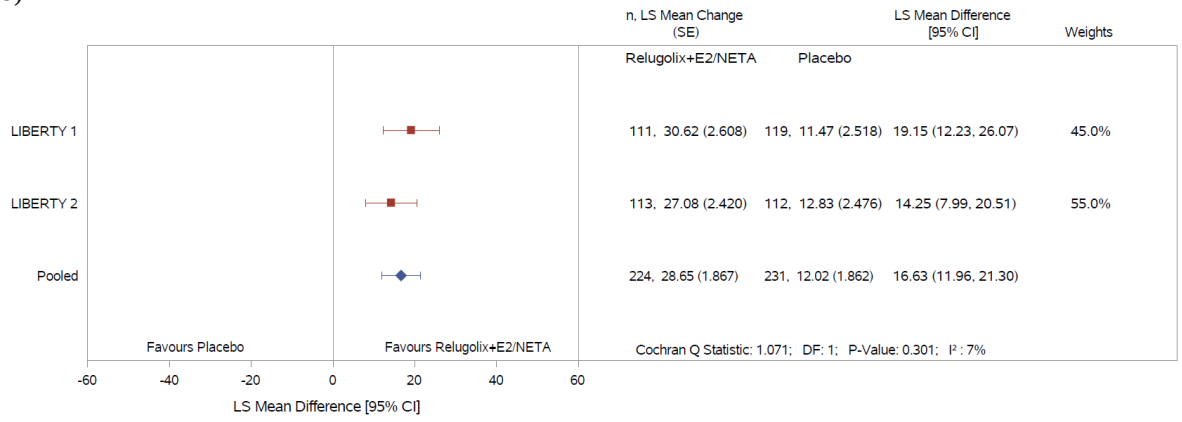


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-126: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	48,5 (27,48)	27,13 (1,949)	15,49 [10,59; 20,40] < 0,0001	0,59 [0,40; 0,78]
		Woche 12	224 (88,5)	74,8 (26,22)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	43,1 (26,28)	11,64 (1,937)		
		Woche 12	229 (89,5)	54,0 (27,80)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	48,5 (27,48)	30,18 (2,073)	17,77 [12,46; 23,08] < 0,0001	0,64 [0,43; 0,84]
		Woche 24	196 (77,5)	80,1 (25,11)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	43,1 (26,28)	12,41 (2,068)		
		Woche 24	199 (77,7)	54,4 (29,07)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	48,5 (27,48)	28,65 (1,867)	16,63 [11,96; 21,30] < 0,0001	0,61 [0,43; 0,80]
		Gesamt	228 (90,1)	76,6 (24,12)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	43,1 (26,28)	12,02 (1,862)		
		Gesamt	233 (91,0)	53,9 (26,69)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.8 UFS-QoL *Self-Consciousness*-Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“ zuzuordnen sind [10]. Zur Berechnung des Scores der *Self-Consciousness*-Skala wurden folgenden Fragen berücksichtigt: *Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Uterusmyomen...* • *Frage 18: dazu geführt, dass es Ihnen unangenehm war, dass man Ihnen eine Gewichtszunahme ansehen könnte?* • *Frage 21: dazu geführt, dass Ihnen Größe und Aussehen Ihres Bauches peinlich waren?* • *Frage 33: einen Einfluss darauf gehabt haben, wie weit die Kleidung war, die Sie während Ihrer Menstruationsblutung trugen?* Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „nie“ bis „immer“ für die gesundheitsbezogenen *Quality of Life*-(QoL-)Fragen. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen. Um den Score der *Self-Consciousness*-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 3 Fragen berechnet: Tabelle 4-128: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der *Self-Consciousness*-Skala

***Self-Consciousness*-Skala**	**Addition der Scores der 3 Fragen**	**Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl**	**Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl**
		3, 15	12

Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Je besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität, umso höher ist der erreichte Score.

$$Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$$

Erhebungszeitpunkt:

Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen.

Analysepopulation:

Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness-Skala*“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der Self-Consciousness-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-130 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 29,32 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 27,29 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-130, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur 6,87 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 8,86 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 22,45 Punkten [15,36; 29,54] bzw. 18,43 Punkten [11,64; 25,23] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 0,77 [0,50; 1,04] und in LIBERTY 2 0,66 [0,39; 0,92]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	38,5 (29,66)	28,43 (2,601)	21,83 [14,94; 28,71] < 0,0001	0,83 [0,56; 1,11]
		Woche 12	110 (85,9)	67,0 (28,36)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	34,2 (27,64)	6,60 (2,497)		
		Woche 12	117 (92,1)	40,7 (27,06)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	37,3 (27,54)	23,91 (2,781)	14,71 [7,46; 21,95] < 0,0001	0,54 [0,27; 0,80]
		Woche 12	114 (91,2)	63,9 (29,89)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	37,3 (30,10)	9,21 (2,843)		
		Woche 12	112 (86,8)	46,9 (29,74)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	38,5 (29,66)	30,21 (3,238)	23,07 [14,36; 31,78] < 0,0001	0,71 [0,43; 1,00]
		Woche 24	98 (76,6)	70,1 (29,56)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	34,2 (27,64)	7,14 (3,137)		
		Woche 24	103 (81,1)	40,0 (28,15)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	37,3 (27,54)	30,67 (3,039)	22,16 [14,10; 30,22] < 0,0001	0,77 [0,47; 1,06]
		Woche 24	98 (78,4)	75,5 (26,08)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	37,3 (30,10)	8,51 (3,097)		
		Woche 24	96 (74,4)	47,5 (30,88)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	38,5 (29,66)	29,32 (2,666)	22,45 [15,36; 29,54] < 0,0001	0,77 [0,50; 1,04]
		Gesamt	113 (88,3)	68,4 (26,69)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	34,2 (27,64)	6,87 (2,573)		
		Gesamt	119 (93,7)	40,8 (25,42)			

LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	37,3 (27,54)	27,29 (2,622)	18,43 [11,64; 25,23] < 0,0001	0,66 [0,39; 0,92]
		Gesamt	115 (92,0)	67,1 (27,58)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	37,3 (30,10)	8,86 (2,683)		
		Gesamt	114 (88,4)	46,5 (27,76)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hoher Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

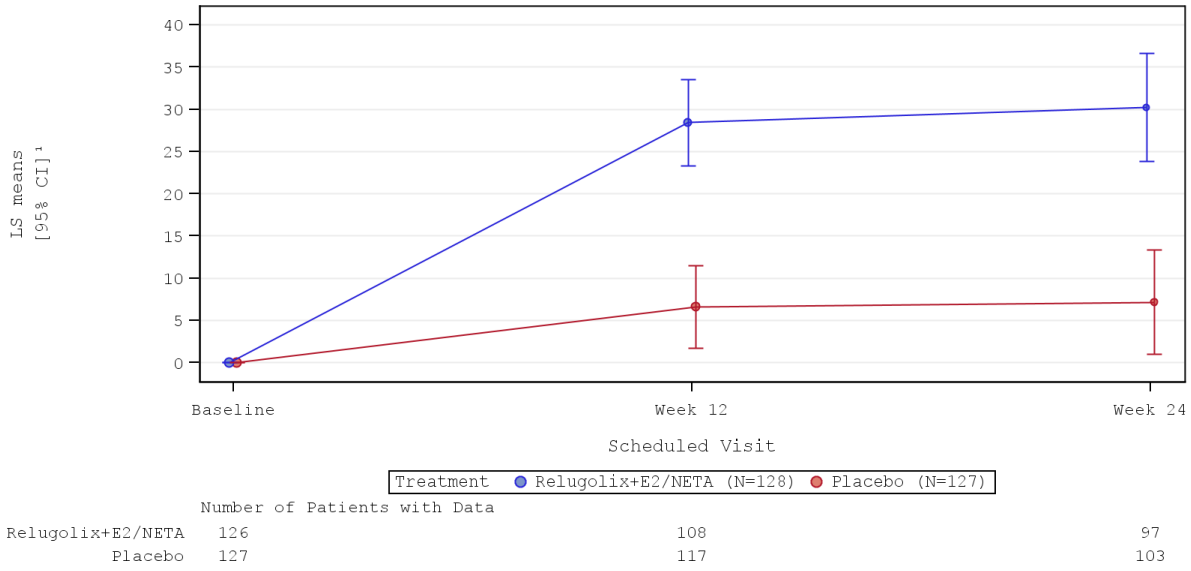
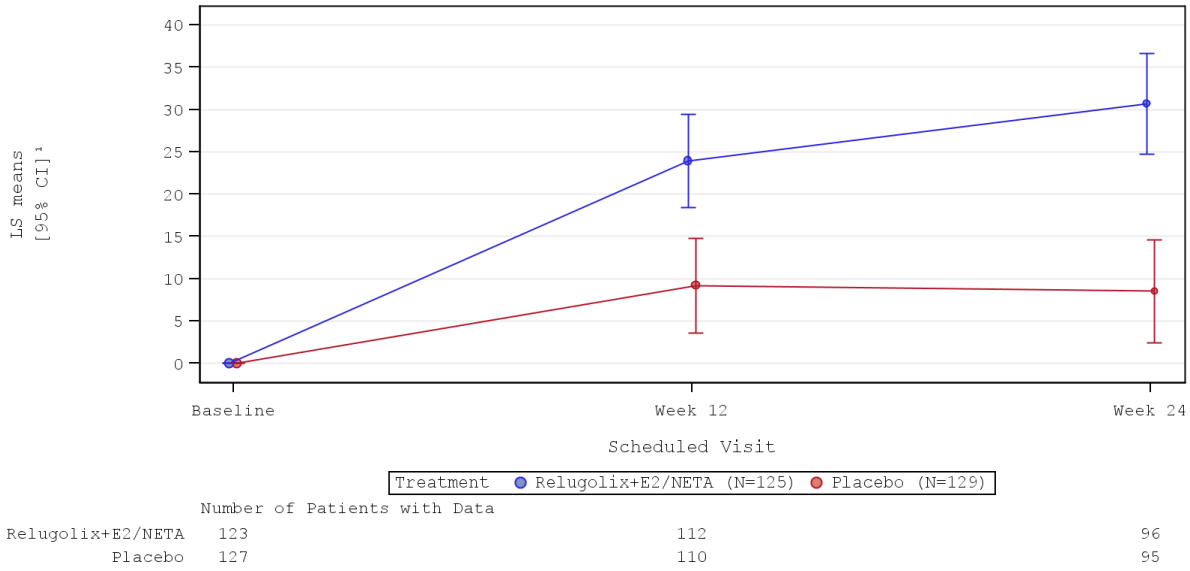


Abbildung 4-68: Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-69: Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

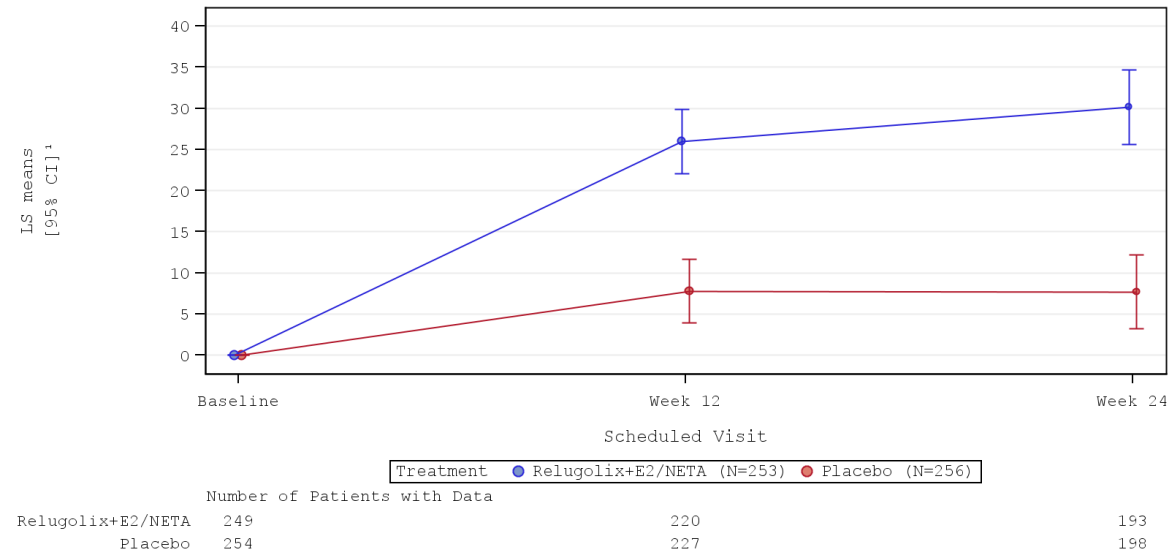
Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“

Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-70 und in Tabelle 4-131 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-70 und in Tabelle 4-131 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 28,08 Punkte (Tabelle 4-131, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 7,74 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 20,34 Punkten [15,41; 25,26] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 0,71 [0,52; 0,90]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

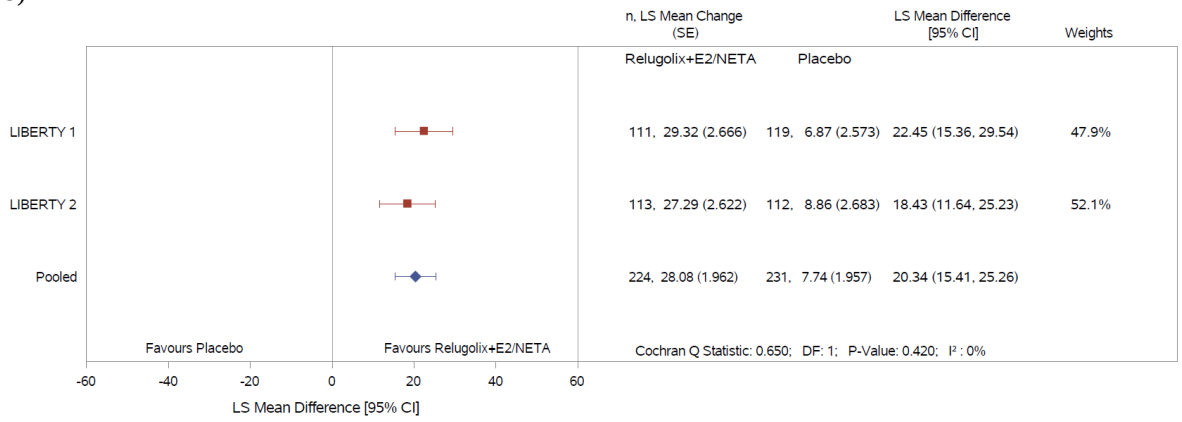


Abbildung 4-70: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.
b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-131: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT Population)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	37,9 (28,58)	25,99 (1,991)	18,20 [13,21; 23,20] < 0,0001	0,68 [0,49; 0,87]
		Woche 12	224 (88,5)	65,4 (29,12)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	35,8 (28,88)	7,78 (1,980)		
		Woche 12	229 (89,5)	43,7 (28,51)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	37,9 (28,58)	30,16 (2,301)	22,47 [16,51; 28,42] < 0,0001	0,73 [0,52; 0,93]
		Woche 24	196 (77,5)	72,8 (27,93)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	35,8 (28,88)	7,70 (2,293)		
		Woche 24	199 (77,7)	43,6 (29,66)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	37,9 (28,58)	28,08 (1,962)	20,34 [15,41; 25,26] < 0,0001	0,71 [0,52; 0,90]
		Gesamt	228 (90,1)	67,8 (27,09)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	35,8 (28,88)	7,74 (1,957)		
		Gesamt	233 (91,0)	43,5 (26,69)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.9 UFS-QoL *Sexual Function*-Skala

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>LIBERTY 1
LIBERTY 2</td><td>
Definition:
In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10].
Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „Concern“, „Activities“, „Energy / Mood“, „Control“, „Self-Consciousness“ und „Sexual Function“ zuzuordnen sind [10]. Zur Berechnung des Scores der Sexual Function-Skala wurden folgenden Fragen berücksichtigt:
Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Uterusmyomen...
• Frage 36: Ihr sexuelles Verlangen gedämpft?
• Frage 37: dazu geführt, dass Sie sexuelle Beziehungen vermieden haben?
Die Fragen wurden von den Patientinnen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet – die Antwortmöglichkeiten reichten hierbei von „nie“ bis „immer“ für die gesundheitsbezogenen Quality of Life-(QoL-)Fragen. Beim Ausfüllen des UFS-QoL-Fragebogens sollen die Patientinnen ihre durch die Uterusmyome beeinflussten Erfahrungen in den letzten drei Monaten beurteilen.
Um den Score der Sexual Function-Skala zu berechnen, wurde die summierte Punktzahl der insgesamt 2 Fragen berechnet:
Tabelle 4-133: Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl der Sexual Function-Skala
<table>
<tr><th rowspan="2">Sexual Function-Skala</th><th rowspan="2">Addition der Scores der 2 Fragen</th><th>Niedrigste und höchste zu erreichende Punktzahl</th><th>Mögliche Spannweite der zu erreichenden Punktzahl</th></tr>
<tr><td>2, 10</td><td>8</td></tr>
</table>
Anschließend wurde die hier aufgeführte Formel verwendet, um die erhaltene Punktzahl in einen normalisierten Score mit möglichen Werten zwischen 0 bis 100 zu transformieren. Je besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität, umso höher ist der erreichte Score.
$$Transformierter\ Score = \frac{(Ermittelte\ Punktzahl - niedrigste\ mögliche\ Punktzahl)}{Mögliche\ Spannweite\ der\ zu\ erreichenden\ Punktzahl} \times 100$$
Erhebungszeitpunkt:
Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen.
Analysepopulation:
Die Analyse erfolgte auf Basis der modified Intent to Treat (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis).
Darstellung im Dossier:
• Veränderung des Scores auf der Sexual Function-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite
</td></tr>
</table>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“ wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der Sexual Function-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-135 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 22,39 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 19,10 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-135, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala bei den Patientinnen unter Placebo nur 5,91 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 2,65 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 16,48 Punkten [8,66; 24,31] bzw. 16,46 Punkten [7,99; 24,92] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0002$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 0,51 [0,25; 0,77] und in LIBERTY 2 0,48 [0,21; 0,74]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	44,3 (31,25)	21,57 (3,105)	17,64 [9,40; 25,88] < 0,0001	0,56 [0,30; 0,83]
		Woche 12	110 (85,9)	65,2 (34,47)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	42,8 (31,36)	3,93 (2,982)		
		Woche 12	117 (92,1)	45,1 (30,44)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	41,3 (32,09)	16,56 (3,437)	13,53 [4,59; 22,48] 0,0032	0,40 [0,14; 0,67]
		Woche 12	114 (91,2)	61,6 (32,91)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	44,6 (33,94)	3,03 (3,513)		
		Woche 12	112 (86,8)	50,0 (34,06)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	44,3 (31,25)	23,22 (3,367)	15,32 [6,30; 24,35] 0,0010	0,46 [0,18; 0,74]
		Woche 24	98 (76,6)	68,8 (34,21)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	42,8 (31,36)	7,89 (3,268)		
		Woche 24	103 (81,1)	45,9 (31,82)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	41,3 (32,09)	21,65 (3,703)	19,38 [9,60; 29,17] 0,0001	0,55 [0,26; 0,84]
		Woche 24	98 (78,4)	69,0 (33,06)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	44,6 (33,94)	2,27 (3,775)		
		Woche 24	96 (74,4)	51,2 (33,20)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	44,3 (31,25)	22,39 (2,949)	16,48 [8,66; 24,31] < 0,0001	0,51 [0,25; 0,77]
		Gesamt	113 (88,3)	66,2 (32,25)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	42,8 (31,36)	5,91 (2,849)		
		Gesamt	119 (93,7)	46,2 (28,98)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	41,3 (32,09)	19,10 (3,271)	16,46 [7,99; 24,92] 0,0002	0,48 [0,21; 0,74]
		Gesamt	115 (92,0)	64,1 (30,05)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	44,6 (33,94)	2,65 (3,345)		
		Gesamt	114 (88,4)	49,4 (31,59)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hoher Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

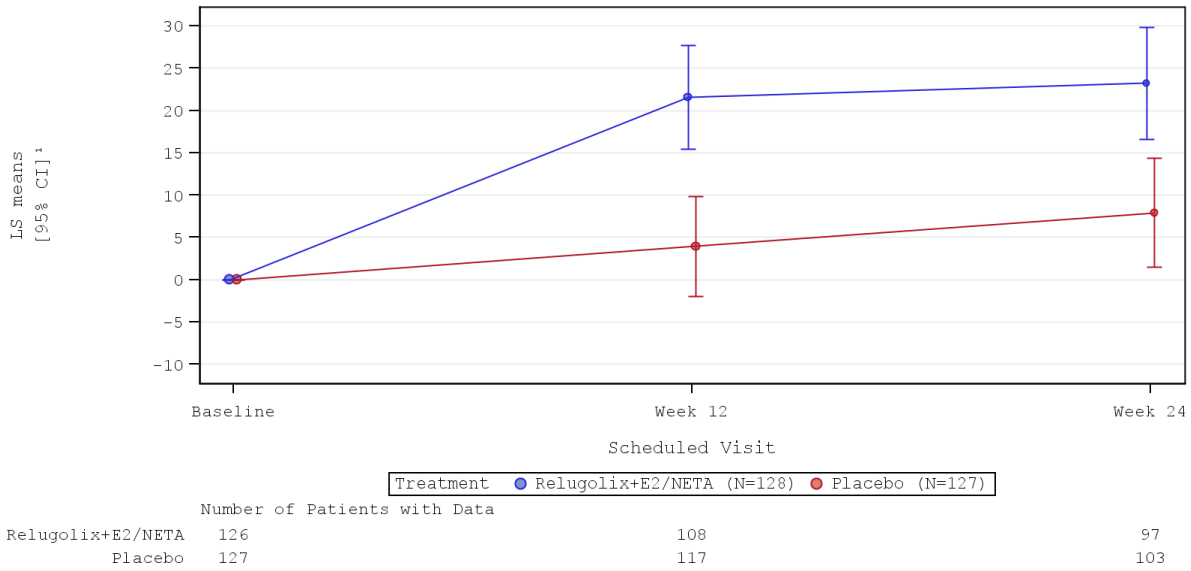
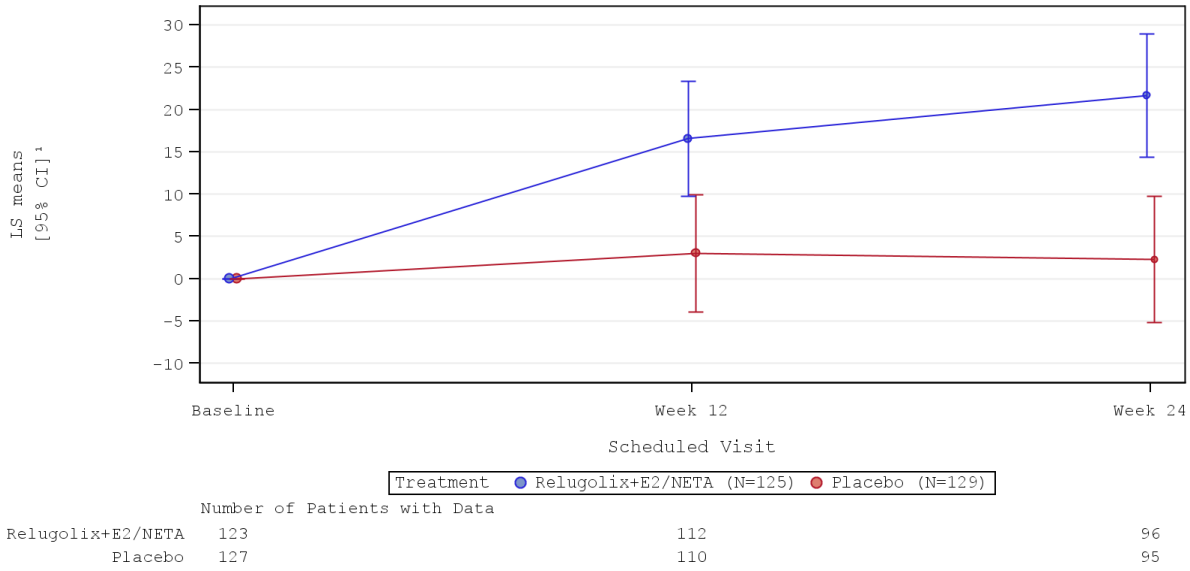


Abbildung 4-71: Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-72: Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

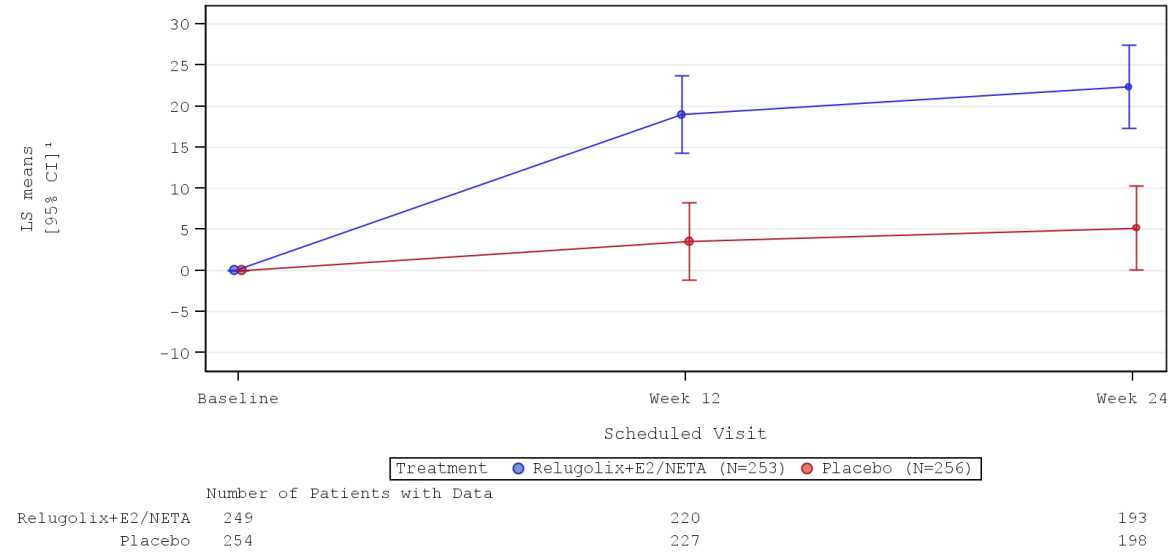
Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“

Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-73 und in Tabelle 4-136 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-73 und in Tabelle 4-136 die mittlere Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere Veränderung des Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 20,66 Punkte (Tabelle 4-136, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 4,34 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 16,32 Punkten [10,56; 22,08] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 0,49 [0,30; 0,67]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

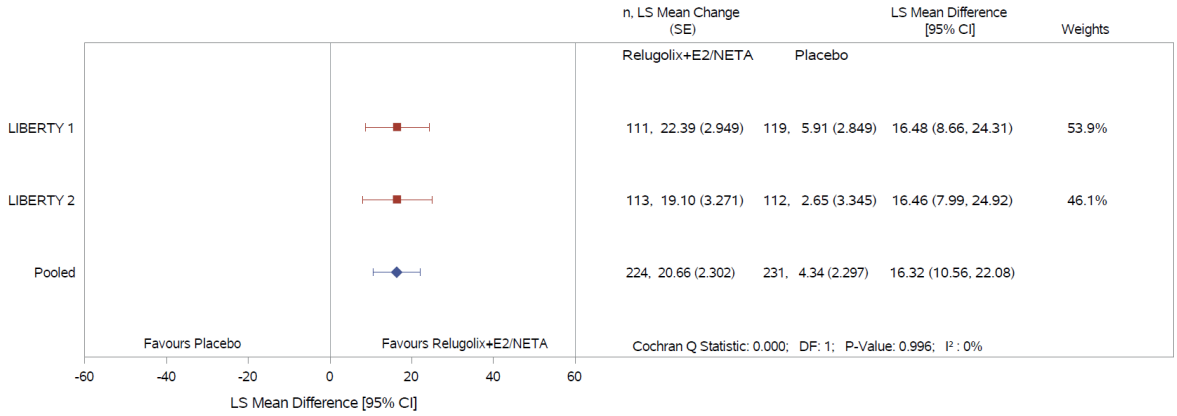


Abbildung 4-73: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.
b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-136: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	42,8 (31,64)	18,98 (2,411)	15,46 [9,39; 21,53] < 0,0001	0,47 [0,29; 0,66]
		Woche 12	224 (88,5)	63,4 (33,66)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	43,7 (32,63)	3,51 (2,396)		
		Woche 12	229 (89,5)	47,5 (32,28)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	42,8 (31,64)	22,34 (2,590)	17,17 [10,52; 23,83] < 0,0001	0,50 [0,30; 0,70]
		Woche 24	196 (77,5)	68,9 (33,55)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	43,7 (32,63)	5,17 (2,585)		
		Woche 24	199 (77,7)	48,4 (32,52)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	42,8 (31,64)	20,66 (2,302)	16,32 [10,56; 22,08] < 0,0001	0,49 [0,30; 0,67]
		Gesamt	228 (90,1)	65,1 (31,11)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	43,7 (32,63)	4,34 (2,297)		
		Gesamt	233 (91,0)	47,7 (30,26)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.1.10 UFS-QoL Gesamt-Score

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Symptomschwere wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*-(UFS-QoL-)Fragebogens erfasst. Dieser wurde entwickelt, um die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu beurteilen [10]. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen umfasst dabei 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die wiederum den sechs verschiedenen Unterkategorien „*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“ zuzuordnen sind [10]. Zur Berechnung der UFS-QoL-Gesamtpunktzahl werden die Scores der einzelnen Skalen summiert. **Erhebungszeitpunkt:** Der UFS-QoL-Fragebogen wurde im Rahmen der Visiten zu Woche 0, 12, und 24 erhobenen. **Analysepopulation:** Die Analyse erfolgte auf Basis der *modified Intent to Treat* (mITT)-Population. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis). **Darstellung im Dossier:** • Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des UFS-QoL-Fragebogens wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“ als niedrig einzustufen.

a. Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite

Nachfolgend ist in Tabelle 4-139 die mittlere Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 36,24 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 33,52 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-139, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores bei den Patientinnen unter Placebo nur 11,65 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 13,21 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 24,59 Punkten [18,47; 30,71] bzw. 20,31 Punkten [14,72; 25,90] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. In beiden Studien ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 0,98 [0,71; 1,25] und in LIBERTY 2 0,88 [0,61; 1,16]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g für beide Studien vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 12							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	38,1 (20,43)	34,70 (2,349)	24,03 [17,80; 30,26] < 0,0001	1,01 [0,74; 1,29]
		Woche 12	110 (85,9)	71,4 (24,96)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	34,3 (20,45)	10,67 (2,257)		
		Woche 12	117 (92,1)	44,2 (22,29)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	38,1 (23,30)	29,89 (2,324)	16,88 [10,81; 22,94] < 0,0001	0,73 [0,46; 1,01]
		Woche 12	114 (91,2)	68,8 (27,04)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	36,5 (20,66)	13,01 (2,374)		
		Woche 12	112 (86,8)	48,7 (23,22)			
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	38,1 (20,43)	37,77 (2,653)	25,15 [18,03; 32,26] < 0,0001	0,94 [0,65; 1,23]
		Woche 24	98 (76,6)	75,1 (25,03)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	34,3 (20,45)	12,63 (2,572)		
		Woche 24	103 (81,1)	45,5 (24,80)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	38,1 (23,30)	37,15 (2,407)	23,74 [17,39; 30,09] < 0,0001	1,03 [0,73; 1,33]
		Woche 24	98 (78,4)	80,3 (22,07)			
Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	36,5 (20,66)	13,41 (2,456)		
		Woche 24	96 (74,4)	49,7 (25,65)			
Gesamteffekt							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	38,1 (20,43)	36,24 (2,306)	24,59 [18,47; 30,71] < 0,0001	0,98 [0,71; 1,25]
		Gesamt	113 (88,3)	73,1 (23,11)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	34,3 (20,45)	11,65 (2,227)		
		Gesamt	119 (93,7)	44,6 (22,09)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	38,1 (23,30)	33,52 (2,160)	20,31 [14,72; 25,90] < 0,0001	0,88 [0,61; 1,16]
		Gesamt	115 (92,0)	72,3 (24,38)			

Placebo	129	Woche 0	127 (98,4)	36,5 (20,66)	13,21 (2,210)		
		Gesamt	114 (88,4)	48,7 (22,45)			

Transformierte Scores von 0 bis 100 basierend auf der Likert Skala. Höhere Scores entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hoher Score = gut). Für die Veränderung von Baseline bedeutet das, dass positive Scores eine Verbesserung anzeigen.
[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

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

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

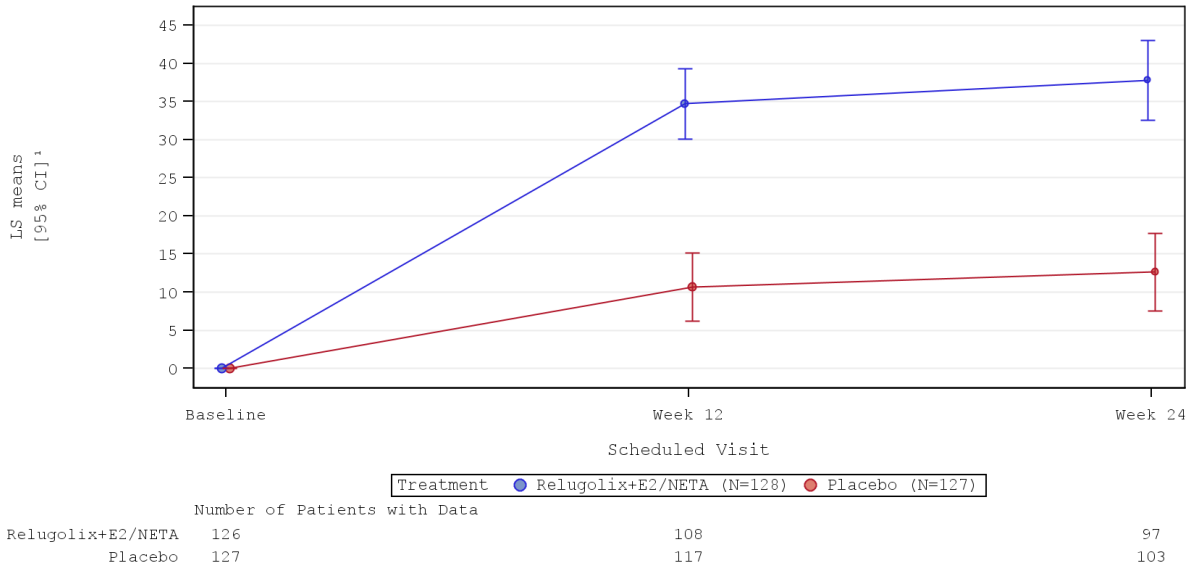
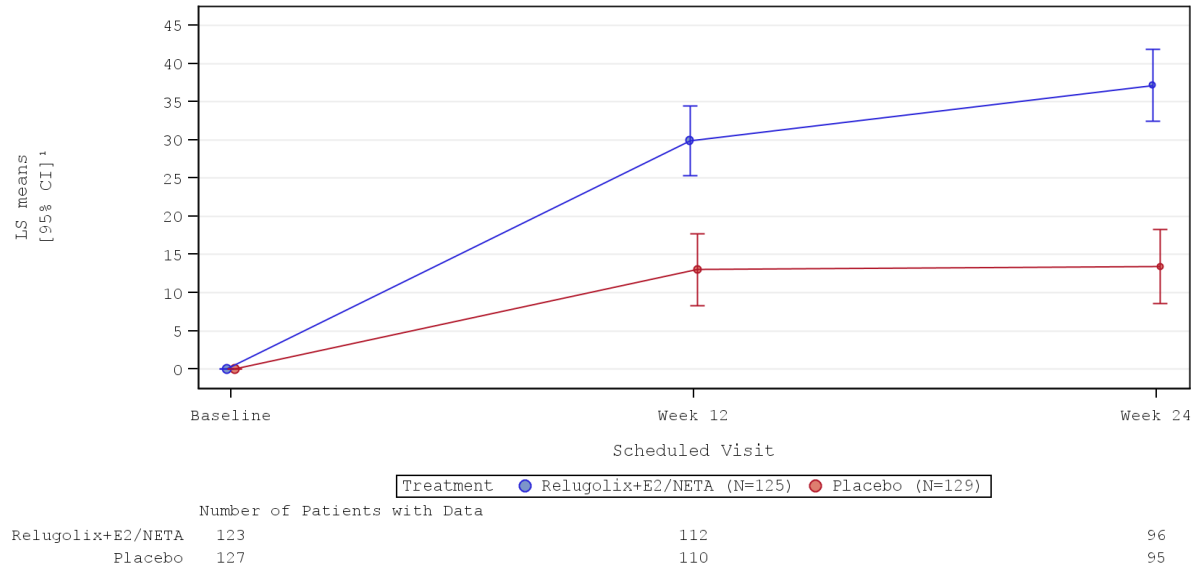


Abbildung 4-74: Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effect-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.



Number of Patients with Data

Relugolix+E2/NETA	123	112	96
Placebo	127	110	95

Abbildung 4-75: Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effect-Modell mit Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“

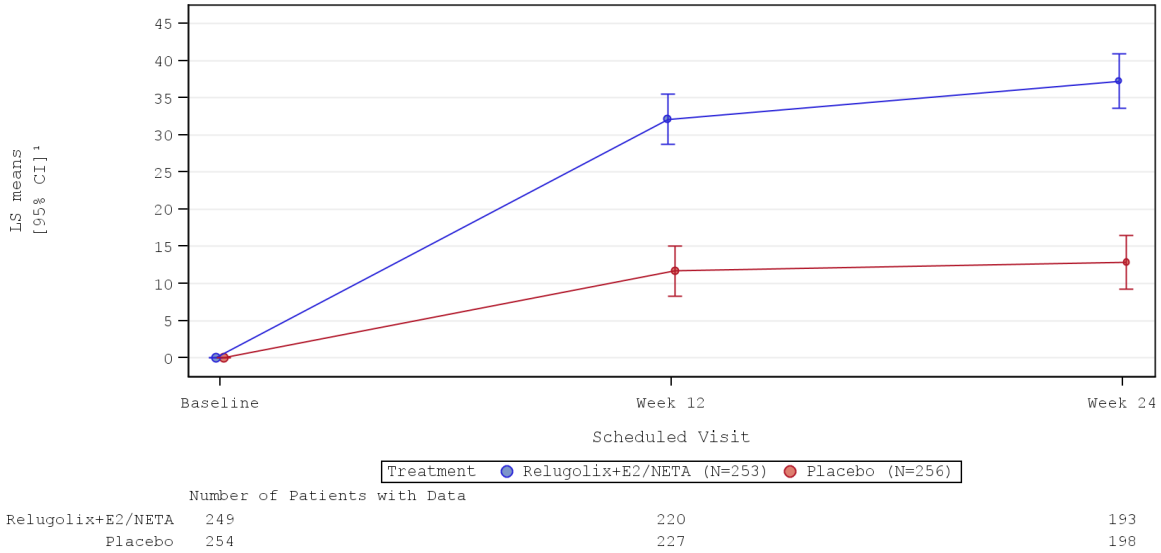
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-76 und in Tabelle 4-140 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 3$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-76 und in Tabelle 4-140 die mittlere Veränderung UFS-QoL Gesamt-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere Veränderung des Gesamt-Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 34,65 Punkte (Tabelle 4-140, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des

Gesamt-Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 12,27 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Gesamt-Scores in den Behandlungsarmen von 22,39 Punkten [18,25; 26,53] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 0,93 [0,74; 1,12]. Da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt, ist der beobachtete Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie als klinisch relevant einzustufen. Das Ergebnis der Meta-Analyse spiegelt somit die Einzelergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wider.

a)



b)

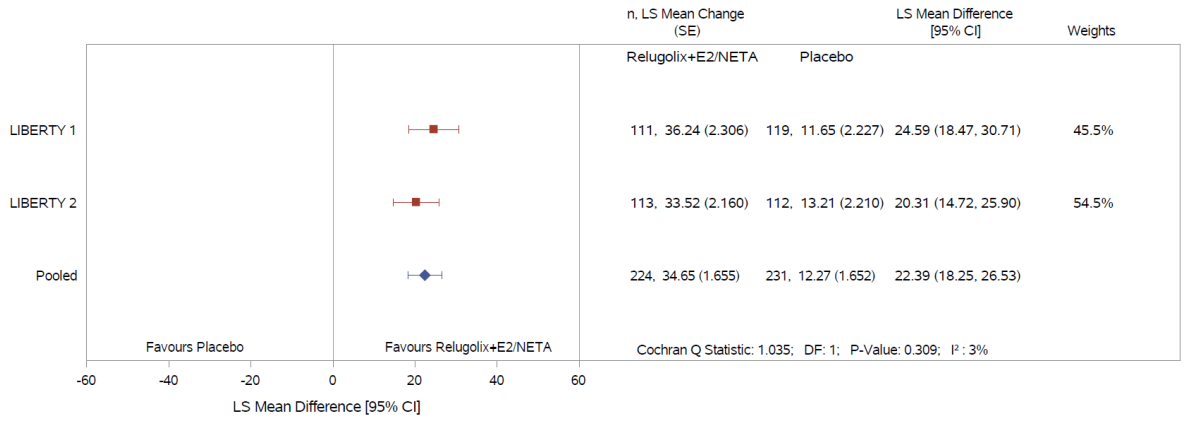


Abbildung 4-76: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores“

a) Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-140: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite“

Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Meta-Analyse							
Woche 12							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	38,1 (21,85)	32,09 (1,726)	20,42 [16,08; 24,76] < 0,0001	0,87 [0,68; 1,07]
		Woche 12	224 (88,5)	70,0 (26,01)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	35,4 (20,54)	11,67 (1,715)		
		Woche 12	229 (89,5)	46,4 (22,81)			
Woche 24							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	38,1 (21,85)	37,22 (1,858)	24,36 [19,59; 29,13] < 0,0001	0,97 [0,77; 1,18]
		Woche 24	196 (77,5)	77,7 (23,68)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	35,4 (20,54)	12,86 (1,854)		
		Woche 24	199 (77,7)	47,5 (25,24)			
Gesamteffekt							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	38,1 (21,85)	34,65 (1,655)	22,39 [18,25; 26,53] < 0,0001	0,93 [0,74; 1,12]
		Gesamt	228 (90,1)	72,7 (23,71)			
Placebo	256	Woche 0	254 (99,2)	35,4 (20,54)	12,27 (1,652)		
		Gesamt	233 (91,0)	46,6 (22,31)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und *Treatment-by-Visit Interaction* als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 EQ-5D-5L VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Operationalisierung der Endpunkte zum EQ-VAS-Score

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition:** Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 mittels der im EQ-5D-5L-Fragebogen enthaltenen Visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Die VAS stellt eine senkrechte Skala dar, auf der die Patientinnen ihren Gesundheitszustand beurteilen. Ein Score von 0 entspricht dabei dem schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von 100 dagegen dem bestmöglichen Gesundheitszustand. Die Patientinnen füllten den Fragebogen im Rahmen der Visite zu Woche 0 sowie zu Woche 24 aus. Im Rahmen dessen wurden die Patientinnen gebeten, ihren Gesundheitszustand ausschließlich an diesem jeweiligen Tag zu bewerten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Visiten bei den meisten Patientinnen nicht während ihrer Menstruation stattfanden. **Erhebungszeitpunkt:** In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde der EQ-VAS-Score während der Visite zu Woche 0 sowie während der Visite zu Woche 24 erhoben. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen ihren Gesundheitszustand ausschließlich am jeweiligen Tag der Erhebung beurteilten. Die Visiten fanden aber meist nicht innerhalb des Zeitraums der Menstruation der Patientinnen statt. Da Uterusmyom-bedingte Beschwerden wie Hypermenorrhoe und Dysmenorrhoe vor allem während der Menstruation auftreten, war der Erhebungszeitpunkt der EQ-VAS somit nicht optimal geeignet, um Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Uterusmyomen zu detektieren. **Analysepopulation:** Die Analyse wurde im hier vorliegenden Dossier basierend auf der gesamten mITT-Population berechnet. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die die Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo-Tablette oder E2 / NETA bzw. Placebo-Kapsel) eingenommen haben (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis). **Darstellung im Dossier:** • Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1) • *Post-hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.2) • *Post-hoc* definierte Responder-Analyse: Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.3)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum EQ-VAS-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Endpunkte zum EQ-VAS-Score wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde im Rahmen der durchgeführten Analyse umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.2.2.1 Veränderung des EQ-VAS-Scores

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

Nachfolgend ist in Tabelle 4-143 die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Diese beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie 5,10 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 7,56 Punkte in LIBERTY 2 (Tabelle 4-143). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores bei den Patientinnen unter Placebo 4,76 Punkte in LIBERTY 1 bzw. 3,23 Punkte in LIBERTY 2. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des Scores in den Behandlungsarmen von 0,34 Punkten [-5,07; 5,74] bzw. 4,33 Punkten [-1,23; 9,90] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in LIBERTY 1 und LIBERTY 2. Dabei ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch nicht signifikant. Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g beträgt dabei in LIBERTY 1 0,02 [-0,26; 0,29] und in LIBERTY 2 0,22 [-0,06; 0,50]. Hierbei ist zu beachten, dass in LIBERTY 1 und LIBERTY 1 der EQ-VAS-Scores ausschließlich am Tag der Visite zu Woche 0 bzw. zu Woche 24 von den Patientinnen ausgefüllt wurde. Gleichzeitig fanden die Visiten meist nicht während dem Zeitraum der Menstruation statt. Dennoch zeigt sich ein Trend zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des VAS-Scores (mITT Population)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 24							
LIBERTY 1							
Relugolix+E2/NETA	128	Woche 0	126 (98,4)	75,9 (17,41)	5,10 (2,015)	0,34 [-5,07; 5,74] 0,9016	0,02 [-0,26; 0,29]
		Woche 24	99 (77,3)	80,1 (19,87)			
Placebo	127	Woche 0	127 (100,0)	73,5 (18,48)	4,76 (1,989)		
		Woche 24	104 (81,9)	77,0 (16,24)			
LIBERTY 2							
Relugolix+E2/NETA	125	Woche 0	123 (98,4)	73,9 (19,29)	7,56 (2,098)	4,33 [-1,23; 9,90] 0,1261	0,22 [-0,06; 0,50]
		Woche 24	100 (80,0)	81,8 (14,52)			

Placebo	129	Woche 0	126 (97,7)	75,8 (19,51)	3,23 (2,184)		
		Woche 24	97 (75,2)	80,4 (18,67)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Behandlung, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet. Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.
Gemäß SAP wurde in LIBERTY 1 nicht nach der geografischen Region (Nordamerika / Rest der Welt) stratifiziert, da weniger als 15 Patientinnen dem Stratum „MBL-Ausgangsvolumen ≥ 225 ml“ und „Rest der Welt“ zugeordnet waren.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Abbildung 4-77: Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert in LIBERTY 1

[1] Least Square (LS) Means wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Behandlung und MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) als Kovariaten berechnet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

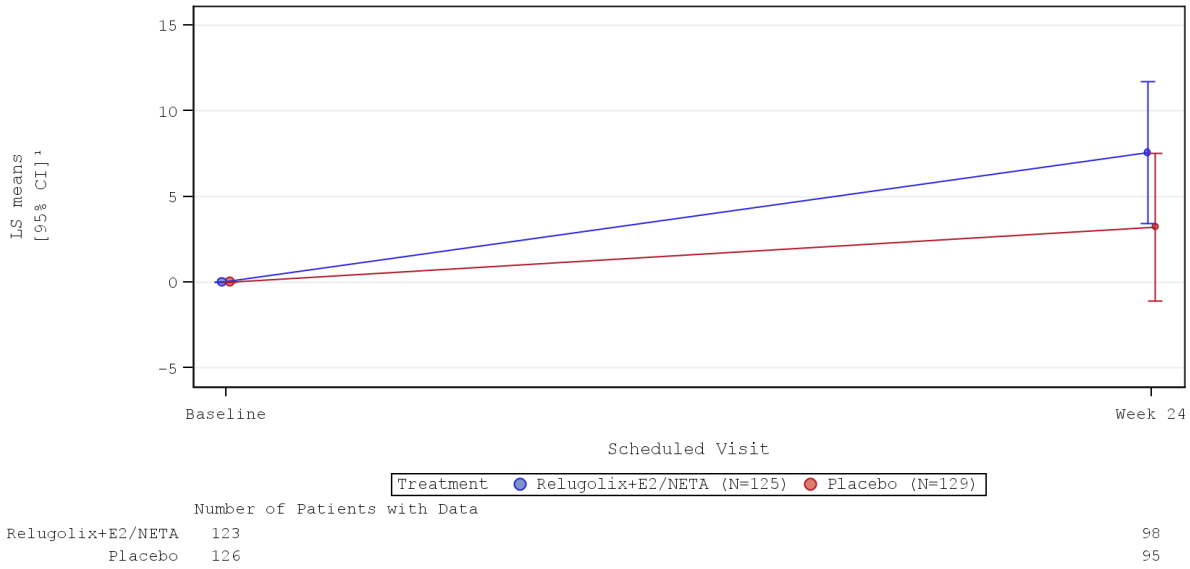


Abbildung 4-78: Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert in LIBERTY 2

[1] Least Square (LS) Means wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Behandlung, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“

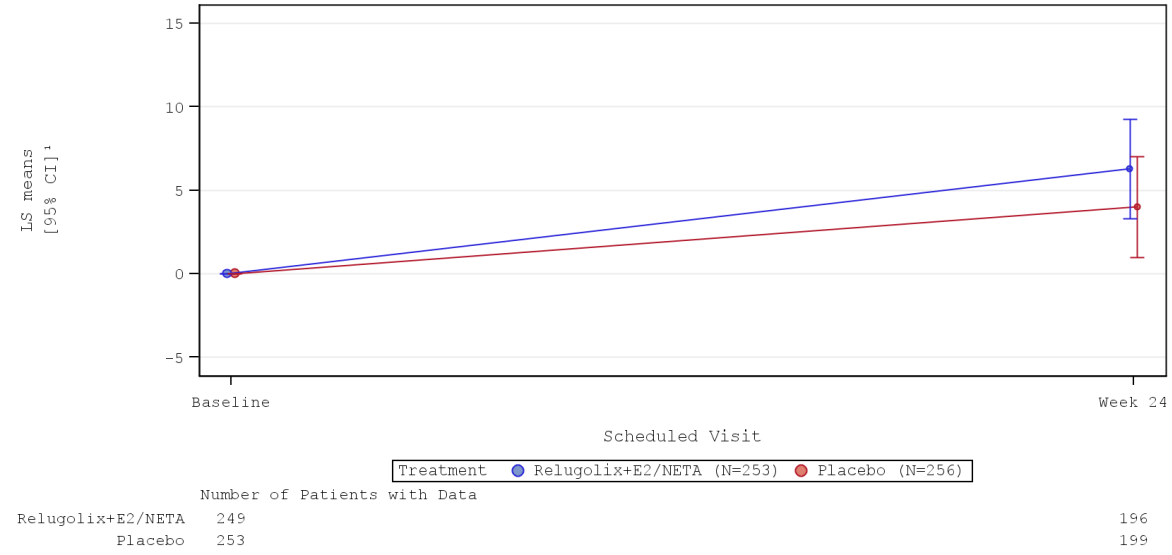
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-79 und in Tabelle 4-144 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 3$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht.

Nachfolgend ist in Abbildung 4-79 und in Tabelle 4-144 die mittlere Veränderung EQ-VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Meta-Analyse dargestellt. Die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores beträgt unter der Relugolix-Kombinationstherapie

6,29 Punkte (Tabelle 4-144, Gesamteffekt). Dagegen beträgt die mittlere Veränderung des Gesamt-Scores gegenüber dem Ausgangswert bei den Patientinnen unter Placebo nur 4,0 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Veränderung des EQ-VAS-Scores in den Behandlungsarmen von 2,29 [-1,59; 6,17] zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g beträgt dabei 0,12 [-0,08; 0,31].

a)



b)

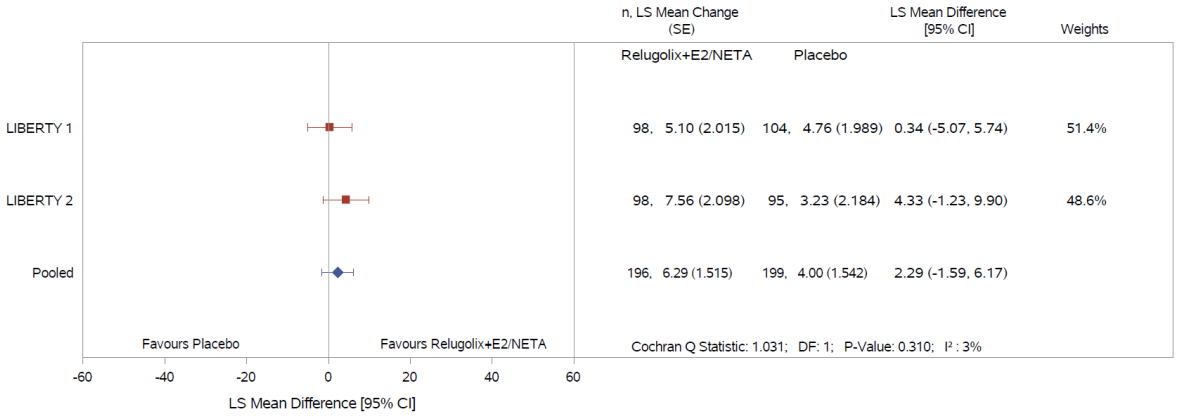


Abbildung 4-79: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“

a) Least Square (LS) Means wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Studie, Behandlung, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

b) Die Ergebnisse wurden basierend einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Studie, Behandlung, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als feste Effekte berechnet. Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

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

Tabelle 4-144: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-VAS-Scores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“

Veränderung des EQ-VAS-Scores							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Woche 24							
Meta-Analyse							
Relugolix+E2/NETA	253	Woche 0	249 (98,4)	74,9 (18,35)	6,29 (1,515)	2,29 [-1,59; 6,17] 0,2465	0,12 [-0,08; 0,31]
		Woche 24	199 (78,7)	81,0 (17,36)			
Placebo	256	Woche 0	253 (98,8)	74,6 (19,00)	4,00 (1,542)		
		Woche 24	201 (78,5)	78,6 (17,49)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Studie, Behandlung, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) als Kovariaten berechnet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.
Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2.2 Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores

Die Ergebnisse für die *post-hoc* definierte Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-145 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 39,1 % bzw. 40,8 % der Patientinnen eine Zunahme um ≥ 7 Punkte des EQ-VAS-Scores (Tabelle 4-145). Im Placebo-Arm trifft dies auf 33,9 % bzw. 27,1 % der Patientinnen zu. In LIBERTY 1 liegt kein signifikanter Unterschied vor (RR [95 % KI]: 1,15 [0,83; 1,60], p = 0,3965). In LIBERTY 2 ist der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95% KI]: 1,51 [1,05; 2,16], p = 0,0221).

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punktes des VAS-Scores						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	50 (39,1)	1,25 [0,75; 2,08]	1,15 [0,83; 1,60]	0,05 [-0,07; 0,17]	0,3965
Placebo	127	43 (33,9)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	51 (40,8)	1,87 [1,10; 3,17]	1,51 [1,05; 2,16]	0,14 [0,02; 0,25]	0,0221
Placebo	129	35 (27,1)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

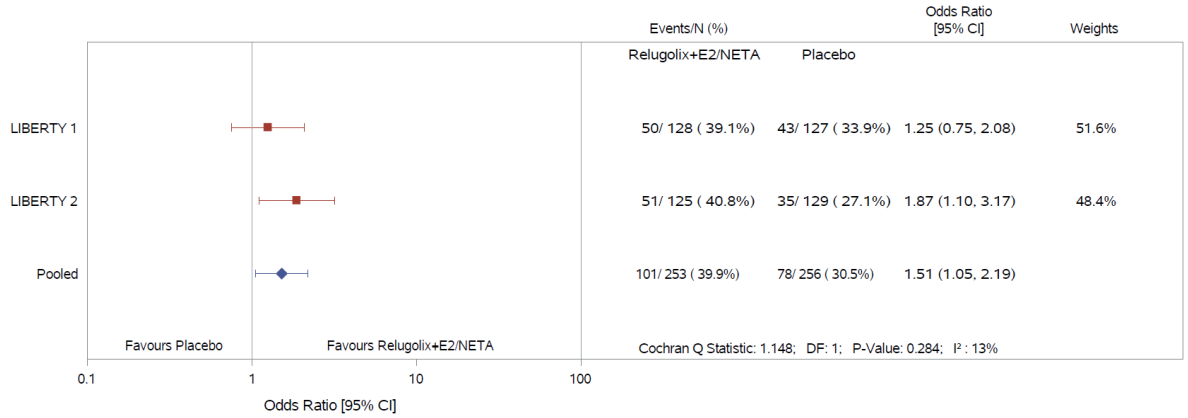
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores"

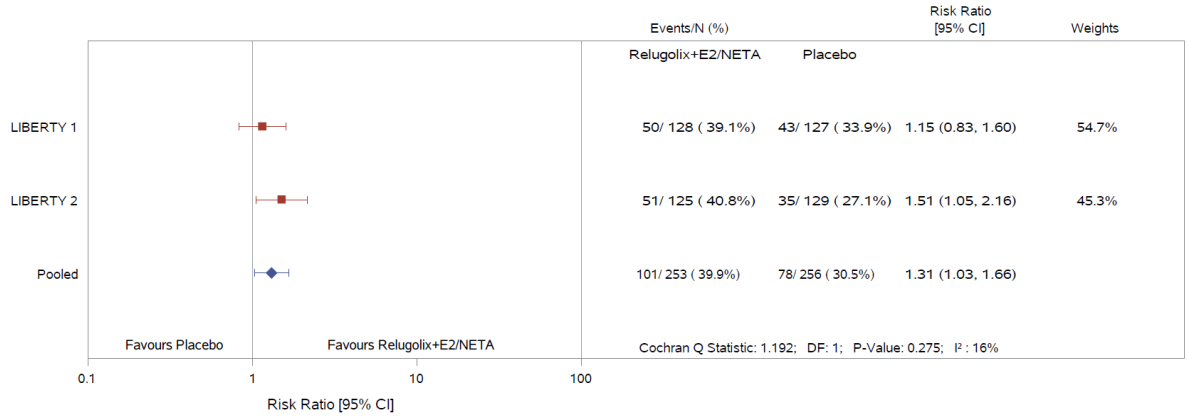
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-80 und in Tabelle 4-146 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores" dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 16$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse ergibt sich auf Basis eines Modells mit festen Effekten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Score" (RR [95 % KI]: 1,31 [1,03; 1,66], p = 0,0283).

a)



b)



c)

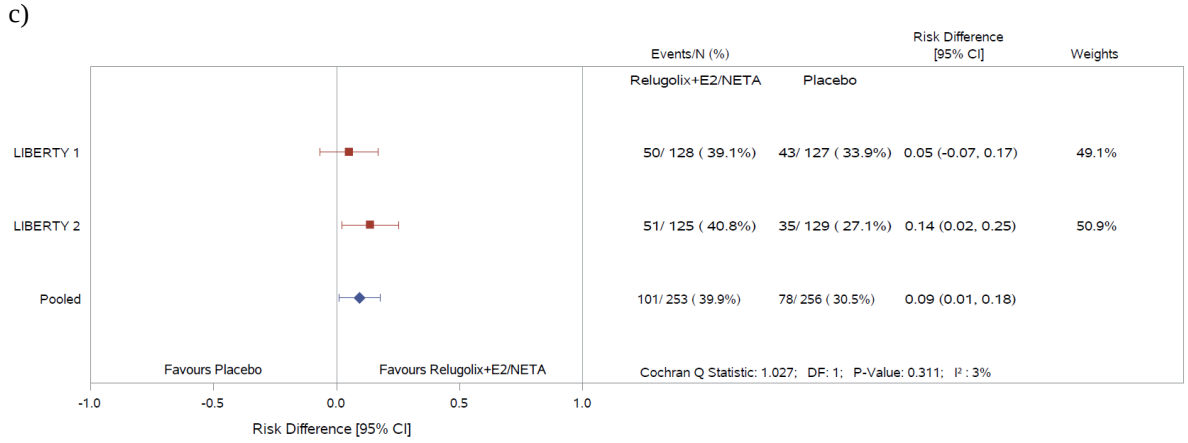


Abbildung 4-80: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores“

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

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

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

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

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

Tabelle 4-146: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores“

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punktes des VAS-Scores						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	101 (39,9)	1,51 [1,05; 2,19]	1,31 [1,03; 1,66]	0,09 [0,01; 0,18]	0,0283
Placebo	256	78 (30,5)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2.3 Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des VAS-Scores

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores

Die Ergebnisse für die *post-hoc* definierte Responder-Analyse „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores" aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend in Tabelle 4-147 dargestellt.

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erreichten nach 24-wöchiger Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie 34,4 % bzw. 32,8 % der Patientinnen eine Zunahme um ≥ 10 Punkte des EQ-VAS-Scores (Tabelle 4-147). Im Placebo-Arm trifft dies auf 29,9 % bzw. 22,5 % der Patientinnen zu. Es zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 % KI]: 1,15 [0,80; 1,64], p = 0,4512 bzw. 1,46 [0,97; 2,21], p = 0,0687).

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores"

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punktes des VAS-Scores						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	44 (34,4)	1,23 [0,72; 2,07]	1,15 [0,80; 1,64]	0,04 [-0,07; 0,16]	0,4512
Placebo	127	38 (29,9)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	125	41 (32,8)	1,69 [0,97; 2,95]	1,46 [0,97; 2,21]	0,10 [-0,01; 0,21]	0,0687
Placebo	129	29 (22,5)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

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

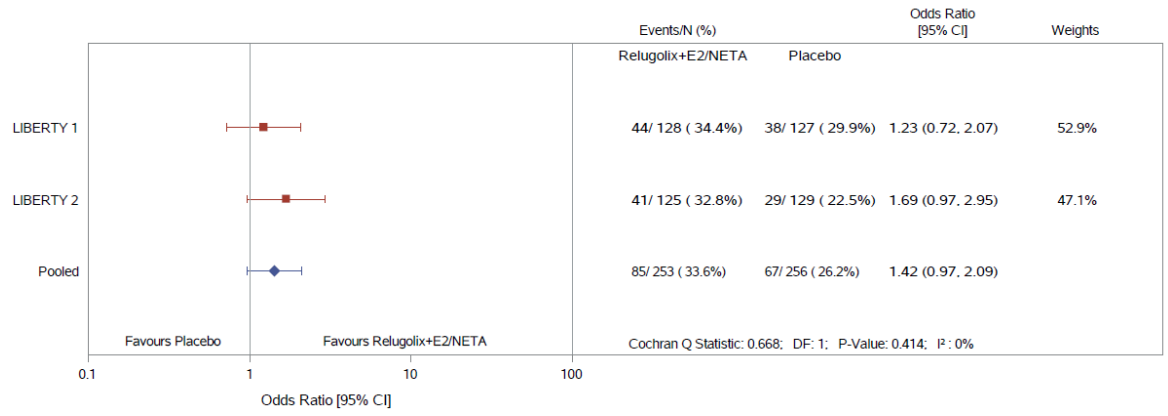
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores“

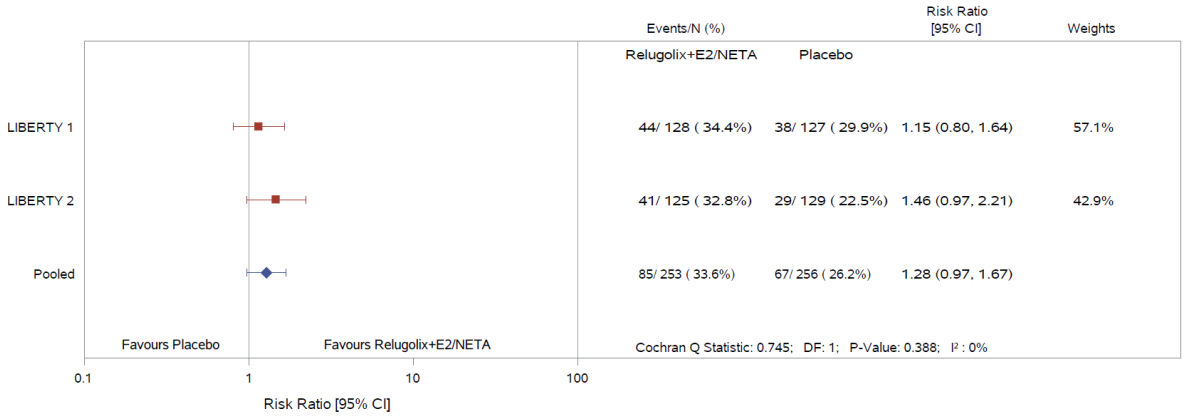
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-81 und in Tabelle 4-148 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores“ dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. In der Meta-Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Score“ (RR [95 % KI]: 1,28 [0,97;1,67], p = 0,0742). Wie bereits erwähnt, zeigen die Analysen zum EQ-VAS-Score zwar einen Trend zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo, allerdings war der Erhebungszeitpunkt sowie lediglich die Abfrage des Gesundheitszustandes am jeweiligen Tag der Visite zu Woche 0 bzw. zu Woche 24 wahrscheinlich nicht geeignet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen zu erfassen. In dieser Indikation ist insbesondere der Zeitraum der menstruellen Blutung zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant.

a)



b)



c)

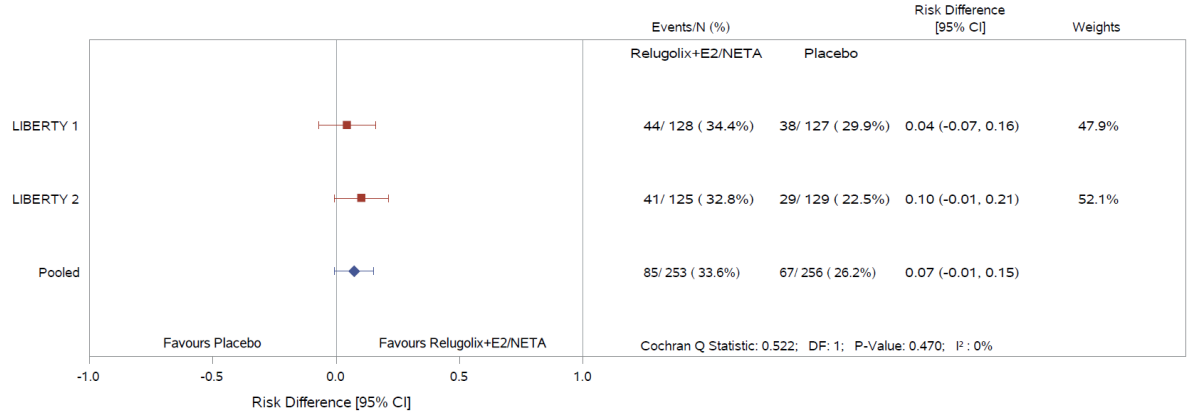


Abbildung 4-81: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores“

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

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

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

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

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

Tabelle 4-148: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores“

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punktes des VAS-Scores						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	253	85 (33,6)	1,42 [0,97; 2,09]	1,28 [0,97; 1,67]	0,07 [-0,01; 0,15]	0,0742
Placebo	256	67 (26,2)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) sowie geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test, stratifiziert nach Studie, MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml) und geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-149: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit

Studie	Operationalisierung
LIBERTY 1 **LIBERTY 2**	**Definition und Bezugszeitraum:** In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden ungünstige und unbeabsichtigte medizinische Ereignisse (einschließlich abnormaler Laborbefunde, Symptome oder neu auftretende Erkrankungen oder deren Verschlimmerung), die zeitlich mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert waren, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand als unerwünschte Ereignisse (UE) definiert. Zu den medizinischen Ereignissen, die der Definition eines unerwünschten Ereignisses entsprechen, gehören in LIBERTY 1 und LIBERTY 2: • Eine Verschlechterung der Art, des Schweregrads, der Häufigkeit oder der Dauer eines bereits bestehenden Zustands, mit Ausnahme geringfügiger Schwankungen • Entwicklung einer interkurrenten Erkrankung während der Studie • Entwicklung von Symptomen, die mit der Anwendung einer Begleitmedikation oder eines Prüfpräparats zusammenhängen könnten • Verletzungen oder Unfälle: Wenn bekannt ist, dass ein medizinischer Zustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hat, sollten der medizinische Zustand und der Unfall als zwei separate medizinische Ereignisse gemeldet werden (z. B. bei einem Sturz infolge von Schwindel, sollte sowohl „Schwindel“ als auch „Sturz“ separat aufgezeichnet werden) • Auffälligkeiten bei einer Untersuchung (z. B. Laborparameter, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm) dann, wenn die Auffälligkeit vom Prüfarzt anhand von mindestens einer der folgenden Kriterien als klinisch signifikant eingestuft wird: o Induziert klinische Auffälligkeiten oder Symptome; o Erfordert eine aktive Intervention; o Erfordert eine Unterbrechung oder das Absetzen der Studienmedikation Zu den Ereignissen, die nicht der Definition eines unerwünschten Ereignisses entsprechen, gehören: • Medizinische oder chirurgische Eingriffe (z. B. eine Operation, eine Endoskopie, eine Zahnextraktion, eine Transfusion); dabei wird der Zustand, der zu diesem Eingriff führt, aber als UE bewertet. • Bereits bestehende Krankheiten oder Auffälligkeiten, die vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation auftraten oder festgestellt wurden und sich nicht verschlechtern; • Situationen, in denen kein UE eingetreten ist (z. B. ein geplanter Krankenhausaufenthalt für einen elektiven Eingriff, wobei der elektive Eingriff bereits zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bekannt bzw. geplant sein musste). • Starke Menstruationsblutungen, da diese in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte erfasst werden; es sei denn, das Ereignis erfüllt die Kriterien für ein schwerwiegendes UE (SUE) Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) bewertet und mit Hilfe des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 22.0 oder höher) kodiert. *Schwerwiegende UE (SUE):*

UE wurden als schwerwiegendes UE (SUE) klassifiziert, wenn diese eines der folgenden genannten Kriterien erfüllten:

- Das UE resultierte im Tod der Patientin
- Das UE wurde als lebensbedrohlich eingestuft
- Das UE führte zu einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthalts
- Das UE führte zu einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung
- Das UE resultierte in einer angeborenen Fehlbildung / einem Geburtsfehler
- Wichtige medizinische Ereignisse, die die Patientin gefährdeten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu vermeiden. Beispiele für solche Ereignisse sind invasive oder bösartige Krebserkrankungen, eine intensivmedizinische Behandlung in einer Notaufnahme oder auch zu Hause bei allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führten, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs

SUE, die dem Prüfarzt erst nach dem hier beschriebenen Zeitraum gemeldet wurden, wurden dem Sponsor mitgeteilt, wenn aus Sicht des Prüfarztes ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den Prüfpräparat bestand.

Therapieabbrüche aufgrund von UE:

Zusätzlich wurden in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 Therapieabbrüche aufgrund von UE erfasst.

UE von besonderem Interesse:

Außerdem wurden in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 1 die folgenden UE von besonderem Interesse definiert:

Tabelle 4-150: Übersicht der UE von besonderem Interesse

Kategorie	Suchkriterien
Knochengesundheit	• Osteoporose / Osteopenie SMQ (breite Suche) • Fraktur (benutzerdefinierte SMQ): Alle PT mit der Bezeichnung „Fraktur" außer „Zahnabbruch" (*Tooth Fracture*) und „Penisfraktur"
Lebererkrankungen	Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber –Umfassende Suche SMQ (enge Suche)
Stoffwechselstörungen	• Dyslipidämie SMQ (weit) • Hyperglykämie / Neuauftreten eines Diabetes mellitus SMQ (enge Suche)
Vasomotorische Symptome	Die folgenden 5 PT sind eingeschlossen: • Hyperhidrosis • Wärmegefühl • Hitzewallung • Nächtliche Schweißausbrüche • Hitzegefühl
Stimmungs-schwankungen	Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten SMQ (breite Suche)
PT: *Preferred Term*; SMQ: *Standardised MedDRA Query*	

Differenzierung der UE nach Schweregrad:

Zur Differenzierung der UE nach Schweregrad wurden die CTCAE Version 5.0 verwendet.

- CTCAE Grad 1: Gering / leicht – asymptomatische oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht erforderlich

- CTCAE Grad 2: Mäßig / deutlich – minimale, lokale, oder nichtinvasive Intervention erforderlich; Einschränkung der dem jeweiligen Alter entsprechenden zweckdienlichen Aktivitäten des täglichen Lebens
- CTCAE Grad 3: Stark / ausgeprägt – Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich; behindernd; Einschränkung der der Selbstversorgung dienenden Aktivitäten des täglichen Lebens
- CTCAE Grad 4: Lebensbedrohlich – lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention erforderlich
- CTCAE Grad 5: Tödlich – Tod in Zusammenhang mit einem UE

In diesem Dossier wurden UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 als schwere UE gewertet.

Erhebungszeitpunkt:

UE wurden in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Follow-Up-Visite (circa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) erfasst. Alternativ konnte dieser Beobachtungszeitraum auch mit dem Einnahmebeginn einer anderen Prüfsubstanz, dem Beginn einer Hormontherapie, einem chirurgischen Eingriff oder dem Eintritt in eine Verlängerungsstudie, abhängig davon, welches der genannten Ereignisse zuerst eintritt, enden.

Analysepopulation:

Die Analyse wurde im hier vorliegenden Dossier basierend auf der *Safety Population* durchgeführt. Die *Safety Population* ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, die die Studienmedikation erhalten haben (unabhängig von der Einnahmehäufigkeit oder Dosis). Sicherheitsdaten werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung (nicht der randomisierten Behandlung) analysiert. Jede Patientin, die mindestens eine Dosis Relugolix erhalten hat, wurde als Relugolix-Patientin betrachtet.

Darstellung im Dossier:

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.1 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Gesamtrate UE, unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.1)
  - Darstellung auf Ebene der SOC und PT für UE, die bei mindestens 10 % (Gesamtrate) bzw. bei mindestens 5 % (schwere UE) der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.2)
  - Sensitivitätsanalyse für UE unabhängig vom Schweregrad sowie für schwere UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.3): Die PT Polymenorrhoe, Menorrhagie, Menstruation unregelmäßig, Metrorrhagie, Vaginale Blutung, Anämie, Eisenmangelanämie, Beckenschmerz, Uterusschmerz, Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Abdominaler Druckschmerz, Bauch aufgetrieben, Rückenschmerzen, Leistenschmerzen, Dysmenorrhoe, Uterusleiomyom, Diarrhoe, Uterine Ausstoßung eines Myoms, Paramethropathia spastica, Obstipation, Pollakisurie, und Harndrang wurden für diese Analyse ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Gesamtrate SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.1)
  - Darstellung auf Ebene der SOC und PT für UE, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.2)
  - Sensitivitätsanalyse für SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.3): Die PT Polymenorrhoe, Menorrhagie, Menstruation unregelmäßig, Metrorrhagie, Vaginale Blutung, Anämie, Eisenmangelanämie, Beckenschmerz, Uterusschmerz, Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Abdominaler Druckschmerz, Bauch aufgetrieben, Rückenschmerzen, Leistenschmerzen, Dysmenorrhoe, Uterusleiomyom, Diarrhoe, Uterine Ausstoßung eines Myoms, Paramethropathia spastica, Obstipation, Pollakisurie, und Harndrang wurden für diese Analyse ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3 sind die folgenden Analysen dargestellt:

- Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.1)
  - Deskriptive Darstellung auf Ebene der SOC und PT (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.2)

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4 sind folgende UE von besonderem Interesse dargestellt:

- Knochengesundheit: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.1)
- Lebererkrankungen: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.2)
- Stoffwechselstörungen: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.3)
- Vasomotorische Symptome: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.4)
- Stimmungsschwankungen: Gesamtraten, schwere UE und SUE (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4.5)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBERTY 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Endpunkte zur Sicherheit wurde verblindet durchgeführt. Darüber hinaus waren die Patientinnen sowie das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Das ITT-Prinzip wurde im Rahmen der *post-hoc* durchgeführten Analyse umgesetzt, die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

4.3.1.3.1.3.1.1 Gesamtraten und schwere UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtraten und schwere UE

In der nachfolgenden Tabelle 4-152 sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE sowie schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt.

In der Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden bei 61,7 % bzw. 60,3 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 66,1 % bzw. bei 58,9 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ein UE auf. Somit traten UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig auf. In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,78; 1,12], p = 0,5150 bzw. 1,02 [0,84; 1,25]; p = 0,8985).

Schwere UE (CTCAE ≥ 3) waren sowohl unter Relugolix-Kombinationstherapie als auch unter Placebo in beiden Studien sehr selten. In der Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden bei 5,5 % bzw. 4,0 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein schweres UE dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 8,7 % bzw. bei 6,2 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ein schweres UE auf. In beiden Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,25; 1,58], p = 0,3405 bzw. 0,64 [0,22; 1,90]; p = 0,5712).

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
UE, unabhängig vom Schweregrad						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	79 (61,7)	0,83 [0,49; 1,38]	0,93 [0,78; 1,12]	-0,04 [-0,16; 0,07]	0,5150
Placebo	127	84 (66,1)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	76 (60,3)	1,06 [0,64; 1,75]	1,02 [0,84; 1,25]	0,01 [-0,11; 0,13]	0,8985
Placebo	129	76 (58,9)				
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	7 (5,5)	0,61 [0,23; 1,63]	0,63 [0,25; 1,58]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,3405
Placebo	127	11 (8,7)				

LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	5 (4,0)	0,63 [0,20; 1,96]	0,64 [0,22; 1,90]	-0,02 [-0,08;0,03]	0,5712
Placebo	129	8 (6,2)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

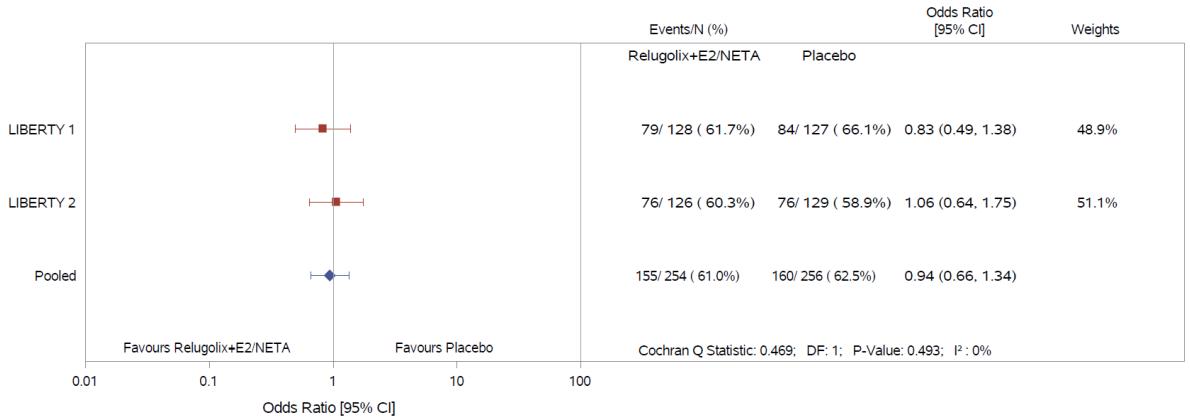
Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad

Gesamtraten UE unabhängig vom Schweregrad

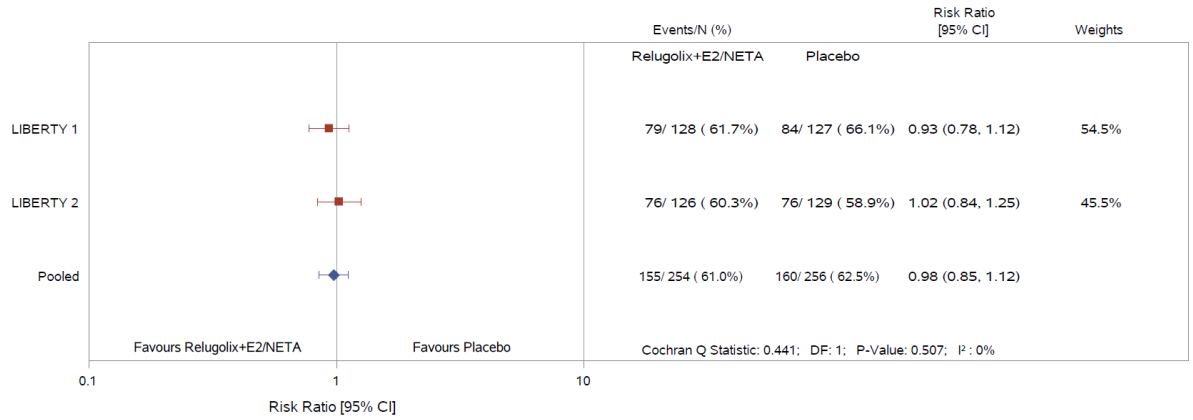
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-82 und in Tabelle 4-153 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-153 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,85; 1,12] p = 0,7259). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit jeglicher UE.

a)



b)



c)

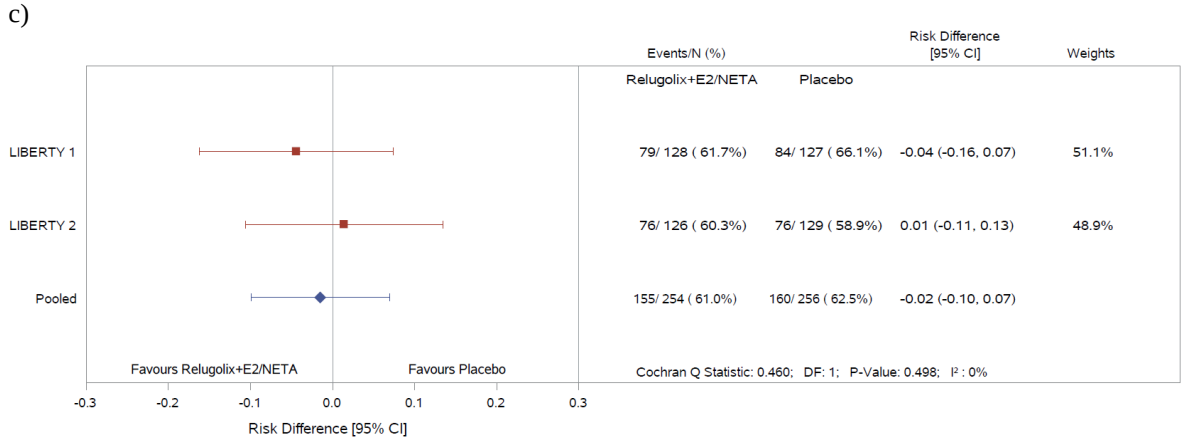


Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-153: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“

UE, unabhängig vom Schweregrad						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	155 (61,0)	0,94 [0,66; 1,34]	0,98 [0,85; 1,12]	-0,02 [-0,10; 0,07]	0,7259
Placebo	256	160 (62,5)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

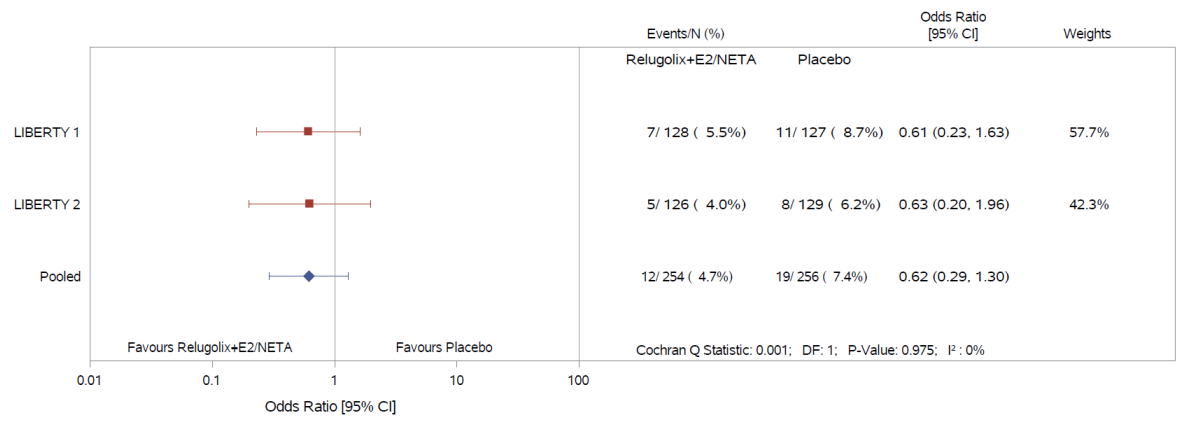
Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR, des RR und des p-Wertes angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des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

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

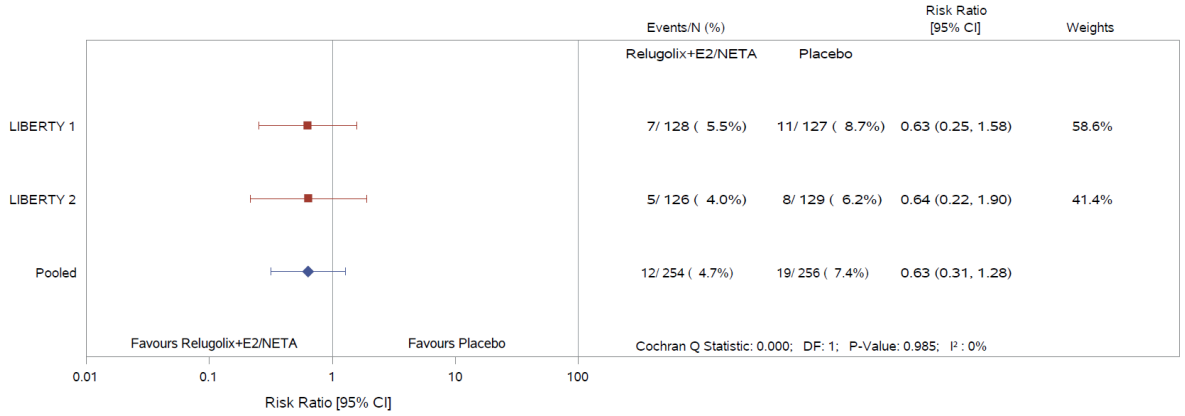
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

In Abbildung 4-83 und in Tabelle 4-154 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere UE (CTCAE ≥ 3) dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-154 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,31; 1,28], p = 0,2003). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit schwerer UE (CTCAE ≥ 3).

a)



b)



c)

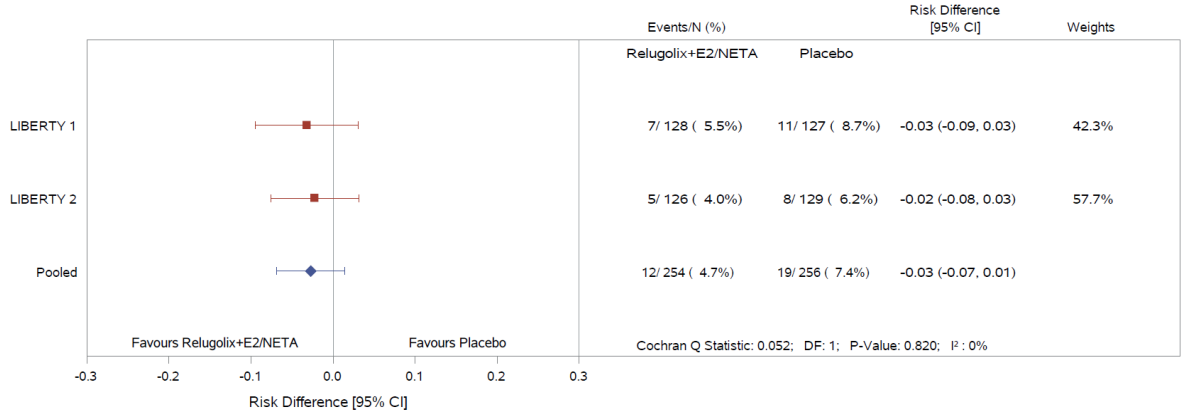


Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-154: Meta-Analyse für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	12 (4,7)	0,62 [0,29; 1,30]	0,63 [0,31; 1,28]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,2003
Placebo	256	19 (7,4)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.1.2 UE auf Ebene der SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Schwere UE auf Ebene der SOC und PT

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erfüllen keine der schweren UE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).

UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT

Nachfolgend werden in Tabelle 4-155 UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm in den Studien LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 auftraten, dargestellt. Für alle weiteren UE nach SOC und PT wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet Bei den UE unabhängig vom Schweregrad ergibt sich ein solcher Unterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie in der Studie LIBERTY 1 für das SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (p-Wert = 0,0175). So traten UE des SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei 2,3 % bzw. 9,4 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo in LIBERTY 1 auf. In der Studie LIBERTY 2 zeigt sich für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (p-Wert = 0,0323) ebenfalls ein Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. UE des SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten bei 9,5 % bzw. 19,4 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo in LIBERTY 2 auf. Dagegen zeigt sich für das SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ ein Nachteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (p-Wert = 0,0050). UE des SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ traten bei 7,9 % bzw. 0,8 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo in LIBERTY 2 auf.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für „UE unabhängig vom Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
UE, unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT						
LIBERTY 1						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Relugolix+E2/NETA	128	4 (3,1)	0,55 [0,16; 1,94]	0,57 [0,17; 1,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,3761
Placebo	127	7 (5,5)				
PT: Anämie						
Relugolix+E2/NETA	128	4 (3,1)	0,65 [0,18; 2,36]	0,66 [0,19; 2,29]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,5398
Placebo	127	6 (4,7)				

SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Relugolix+E2/NETA	128	23 (18,0)	1,33 [0,68; 2,60]	1,27 [0,72; 2,23]	0,04 [-0,05; 0,13]	0,4958
Placebo	127	18 (14,2)				
PT: Übelkeit						
Relugolix+E2/NETA	128	4 (3,1)	0,65 [0,18; 2,36]	0,66 [0,19; 2,29]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,5398
Placebo	127	6 (4,7)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Relugolix+E2/NETA	128	11 (8,6)	1,10 [0,45; 2,69]	1,09 [0,48; 2,48]	0,01 [-0,06; 0,07]	> 0,9999
Placebo	127	10 (7,9)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	128	17 (13,3)	0,52 [0,27; 1,00]	0,58 [0,34; 1,00]	-0,10 [-0,19; -0,00]	0,0519
Placebo	127	29 (22,8)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Relugolix+E2/NETA	128	8 (6,3)	2,05 [0,60; 6,99]	1,98 [0,61; 6,42]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,3761
Placebo	127	4 (3,1)				
SOC: Untersuchungen						
Relugolix+E2/NETA	128	11 (8,6)	1,61 [0,60; 4,30]	1,56 [0,62; 3,89]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,4643
Placebo	127	7 (5,5)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	128	13 (10,2)	0,91 [0,41; 2,03]	0,92 [0,45; 1,88]	-0,01 [-0,08; 0,07]	0,8417
Placebo	127	14 (11,0)				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Relugolix+E2/NETA	128	17 (13,3)	0,62 [0,32; 1,22]	0,67 [0,38; 1,19]	-0,06 [-0,15; 0,03]	0,1806
Placebo	127	25 (19,7)				
PT: Kopfschmerzen						
Relugolix+E2/NETA	128	14 (10,9)	0,70 [0,33; 1,46]	0,73 [0,38; 1,39]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,3573
Placebo	127	19 (15,0)				
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	128	11 (8,6)	1,23 [0,49; 3,08]	1,21 [0,52; 2,83]	0,02 [-0,05; 0,08]	0,8165
Placebo	127	9 (7,1)				
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Relugolix+E2/NETA	128	18 (14,1)	2,15 [0,93; 4,98]	1,98 [0,93; 4,25]	0,07 [-0,01; 0,14]	0,1022
Placebo	127	9 (7,1)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Relugolix+E2/NETA	128	3 (2,3)	0,23 [0,06; 0,84]	0,25 [0,07; 0,86]	-0,07 [-0,13; -0,01]	0,0175
Placebo	127	12 (9,4)				

SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Relugolix+E2/NETA	128	12 (9,4)	2,52 [0,86; 7,39]	2,38 [0,86; 6,56]	0,05 [-0,01; 0,12]	0,1300
Placebo	127	5 (3,9)				
SOC: Gefäßerkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	128	21 (16,4)	2,07 [0,95; 4,49]	1,89 [0,95; 3,76]	0,08 [-0,00; 0,16]	0,0878
Placebo	127	11 (8,7)				
PT: Hitzewallung						
Relugolix+E2/NETA	128	14 (10,9)	1,44 [0,61; 3,37]	1,39 [0,64; 3,01]	0,03 [-0,04; 0,10]	0,5208
Placebo	127	10 (7,9)				
LIBERTY 2						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Relugolix+E2/NETA	126	4 (3,2)	0,35 [0,11; 1,14]	0,37 [0,12; 1,14]	-0,05 [-0,11; 0,00]	0,1080
Placebo	129	11 (8,5)				
PT: Anämie						
Relugolix+E2/NETA	126	2 (1,6)	0,24 [0,05; 1,17]	0,26 [0,06; 1,18]	-0,05 [-0,09; 0,00]	0,1027
Placebo	129	8 (6,2)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Relugolix+E2/NETA	126	21 (16,7)	0,92 [0,48; 1,77]	0,93 [0,55; 1,60]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,8690
Placebo	129	23 (17,8)				
PT: Übelkeit						
Relugolix+E2/NETA	126	6 (4,8)	0,59 [0,21; 1,69]	0,61 [0,23; 1,64]	-0,03 [-0,09 ;0,03]	0,4401
Placebo	129	10 (7,8)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	126	30 (23,8)	1,13 [0,63; 2,03]	1,10 [0,70; 1,73]	0,02 [-0,08; 0,12]	0,7655
Placebo	129	28 (21,7)				
PT: Infektion der oberen Atemwege						
Relugolix+E2/NETA	126	6 (4,8)	0,87 [0,28; 2,67]	0,88 [0,30; 2,54]	-0,01 [-0,06; 0,05]	> 0,9999
Placebo	129	7 (5,4)				
PT: Nasopharyngitis						
Relugolix+E2/NETA	126	4 (3,2)	0,67 [0,19; 2,44]	0,68 [0,20; 2,36]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,7491
Placebo	129	6 (4,7)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Relugolix+E2/NETA	126	10 (7,9)	1,77 [0,62; 5,02]	1,71 [0,64; 4,56]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,3119
Placebo	129	6 (4,7)				

SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Relugolix+E2/NETA	126	8 (6,3)	4,31 [0,90; 20,69]	4,10 [0,89; 18,91]	0,05 [0,00; 0,10]	0,0579
Placebo	129	2 (1,6)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	126	13 (10,3)	0,95 [0,43; 2,10]	0,95 [0,47; 1,94]	-0,01 [-0,08; 0,07]	> 0,9999
Placebo	129	14 (10,9)				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Relugolix+E2/NETA	126	12 (9,5)	0,44 [0,21; 0,92]	0,49 [0,26; 0,93]	-0,10 [-0,18; -0,01]	0,0323
Placebo	129	25 (19,4)				
PT: Kopfschmerzen						
Relugolix+E2/NETA	126	11 (8,7)	0,73 [0,32; 1,65]	0,75 [0,36; 1,57]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,5362
Placebo	129	15 (11,6)				
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	126	10 (7,9)	11,03 [1,39; 87,53]	10,24 [1,33; 78,81]	0,07 [0,02; 0,12]	0,0050
Placebo	129	1 (0,8)				
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Relugolix+E2/NETA	126	17 (13,5)	1,28 [0,60; 2,72]	1,24 [0,64; 2,41]	0,03 [-0,05; 0,11]	0,5687
Placebo	129	14 (10,9)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Relugolix+E2/NETA	126	2 (1,6)	0,24 [0,05; 1,17]	0,26 [0,06; 1,18]	-0,05 [-0,09; 0,00]	0,1027
Placebo	129	8 (6,2)				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Relugolix+E2/NETA	126	12 (9,5)	2,61 [0,89; 7,64]	2,46 [0,89; 6,77]	0,06 [-0,00; 0,12]	0,0823
Placebo	129	5 (3,9)				
SOC: Gefäßerkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	126	12 (9,5)	1,40 [0,57; 3,46]	1,37 [0,60; 3,13]	0,03 [-0,04; 0,09]	0,5013
Placebo	129	9 (7,0)				
PT: Hitzewallung						
Relugolix+E2/NETA	126	7 (5,6)	1,46 [0,45; 4,72]	1,43 [0,47; 4,40]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,5680
Placebo	129	5 (3,9)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Zusammenfassung der schweren UE auf Ebene der SOC und PT

Für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erfüllt keines der schweren UE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).

Meta-analytische Zusammenfassung der UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT

In diesem Abschnitt werden UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 aufgetreten sind.

UE unabhängig vom Schweregrad

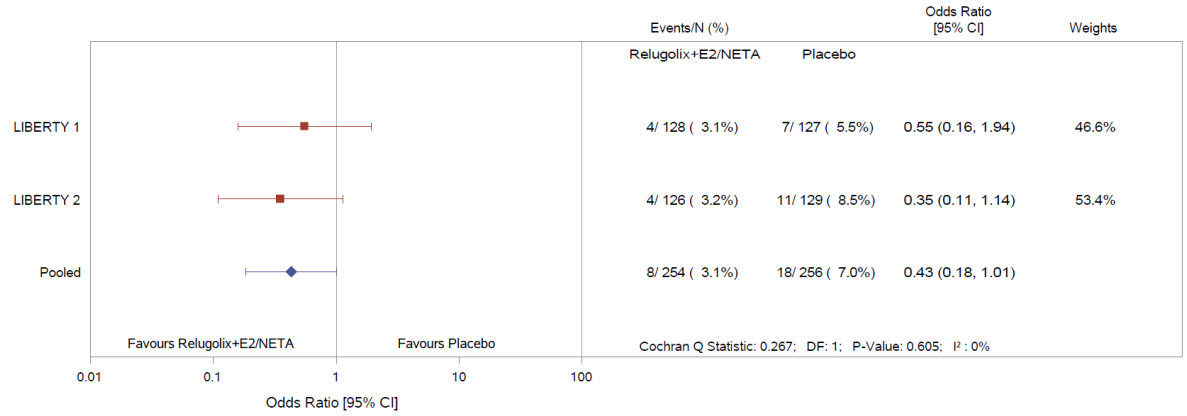
Nachfolgend sind die meta-analytisch zusammengefassten UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aufgeführt, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. Bei den UE unabhängig vom Schweregrad ergibt sich ein solcher Unterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie für das SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (p-Wert = 0,0473); hier trat bei 3,1 % bzw. 7,0 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo ein solches Ereignis auf. Für das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (p-Wert = 0,0113); bei 11,4 % bzw. 19,5 % der Patientinnen wurde ein solches Ereignis unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo berichtet. Auch für das SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (p-Wert = 0,0022) und den dazugehörenden PT „Husten“ (p-Wert = 0,0051) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Dabei wurde bei 2,0 % bzw. 7,8 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo ein Ereignis des SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ berichtet. Ereignisse des PT „Husten“ wurden bei 0,4 % bzw. 4,3 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo beobachtet.

Dagegen zeigt sich für das SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ ein Vorteil zugunsten von Placebo (p-Wert = 0,0404). Hier trat bei 8,3 % bzw. 3,9 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo ein solches Ereignis (vor allem Schlaflosigkeit) auf. Für das SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (p-Wert = 0,0123) und den dazugehörenden PT „Alopezie“ (p-Wert = 0,0399) ergibt sich jeweils ein Vorteil zugunsten von Placebo. Dabei wurde bei 9,4 % bzw. 3,9 % der Patientinnen unter Relugolix-

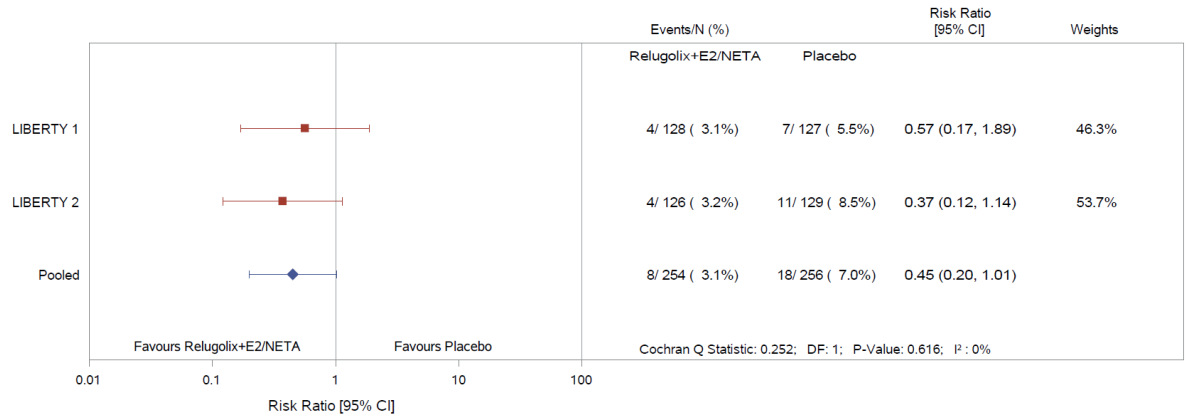
Kombinationstherapie bzw. unter Placebo ein Ereignis dieses SOC berichtet. Ereignisse des PT „Alopezie“ wurden bei 3,5 % bzw. 0,8 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. unter Placebo beobachtet.

Für den PT „Hypertonie“ (p-Wert = 0,0468) des SOC „Gefäßerkrankungen“ ergibt sich ein Vorteil für Placebo gegenüber der Relugolix-Kombinationstherapie; hier trat bei 4,7 % bzw. 1,6 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie bzw. Placebo ein solches Ereignis auf.

a)



b)



c)

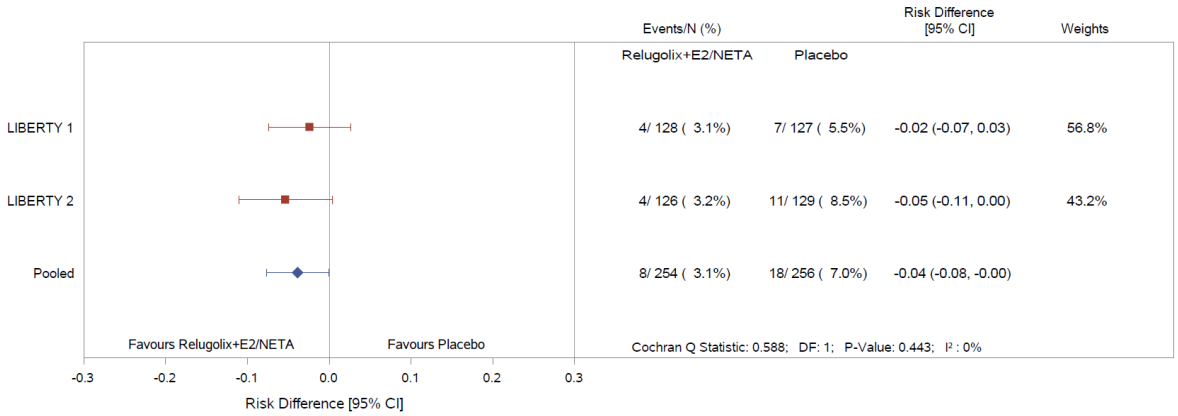
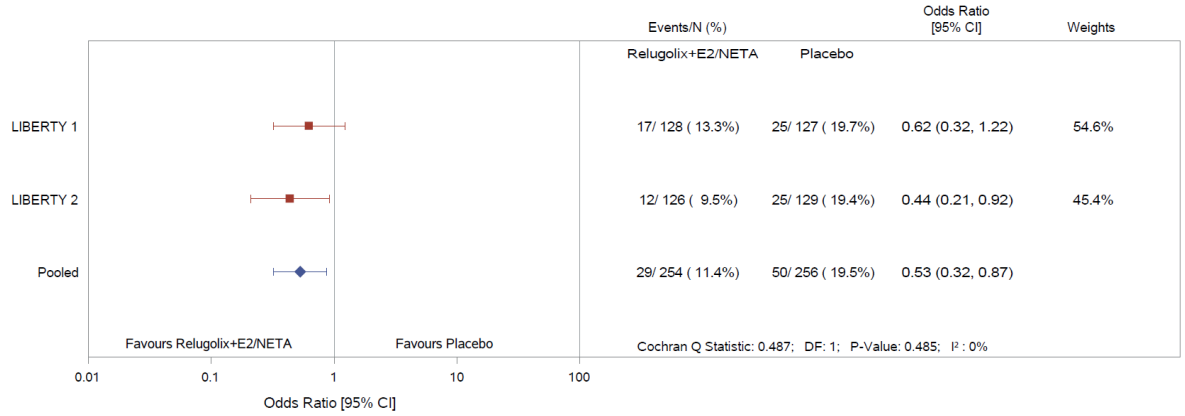


Abbildung 4-84: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“

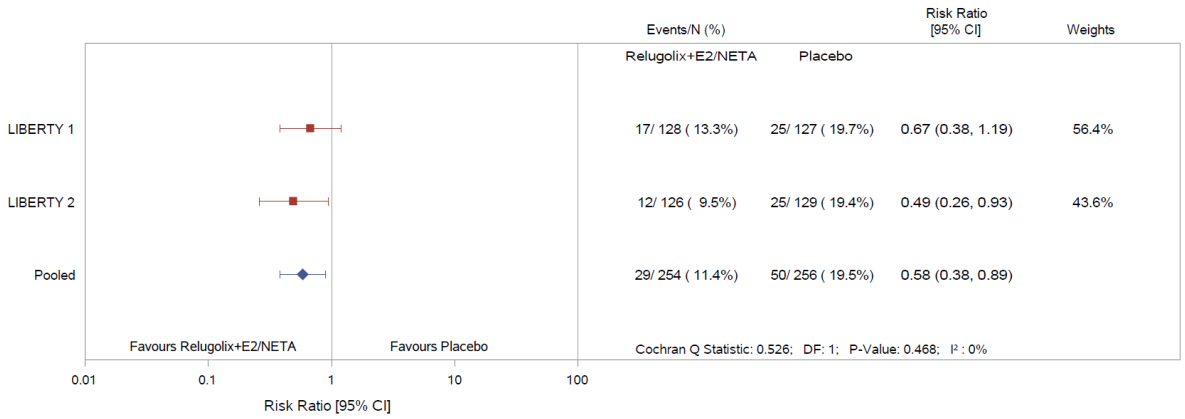
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

a)



b)



c)

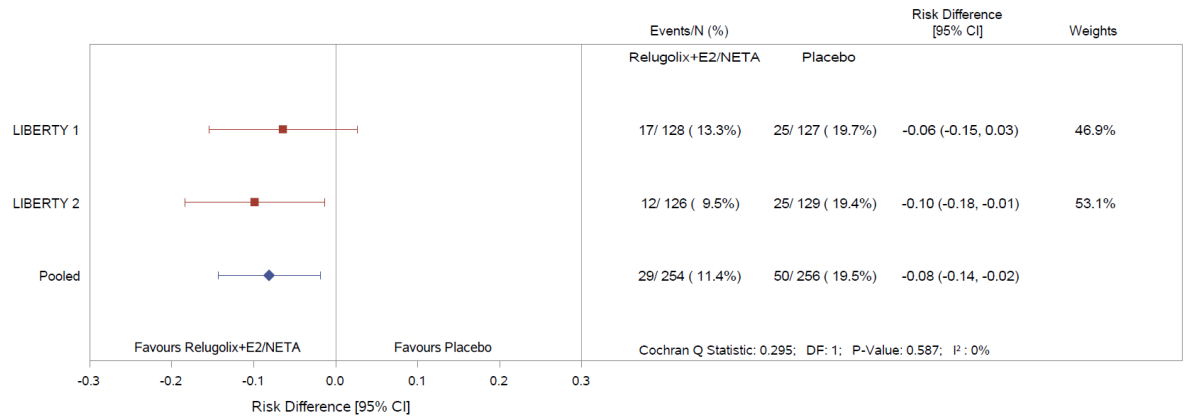
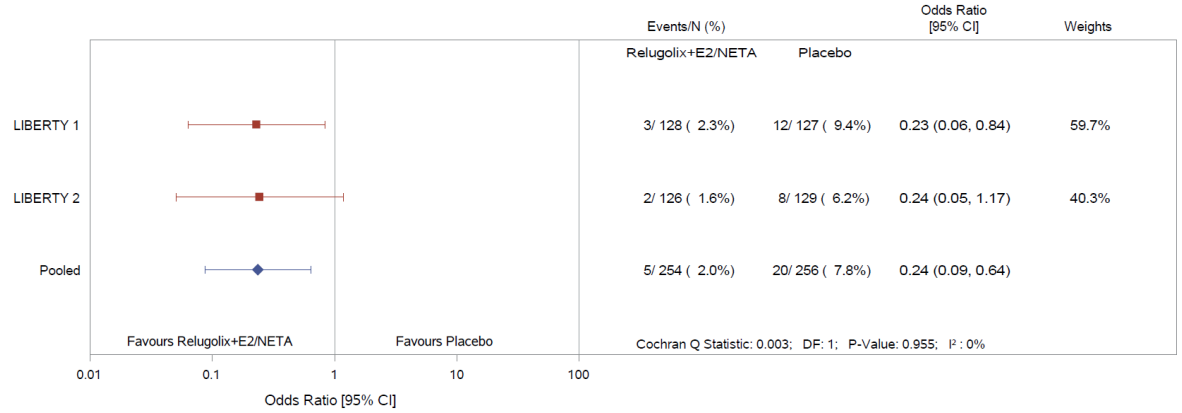


Abbildung 4-85: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen des Nervensystems“

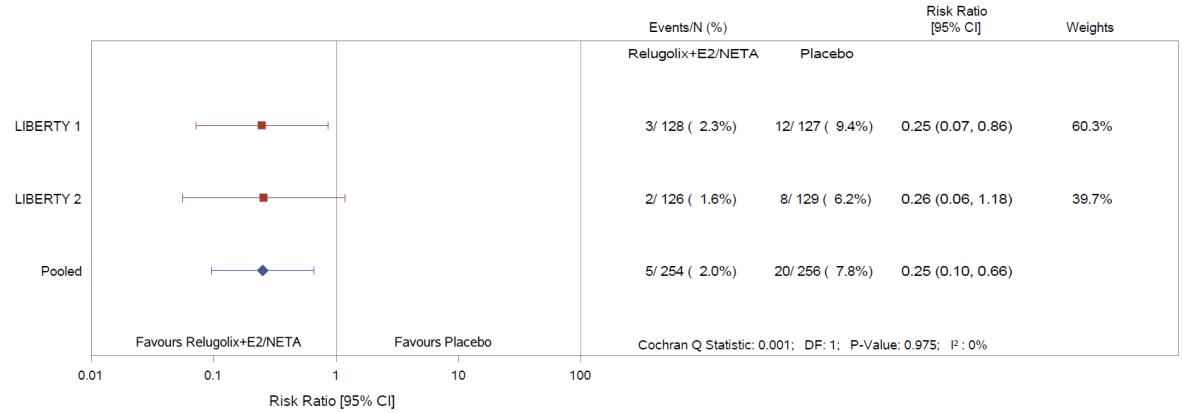
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

a)



b)



c)

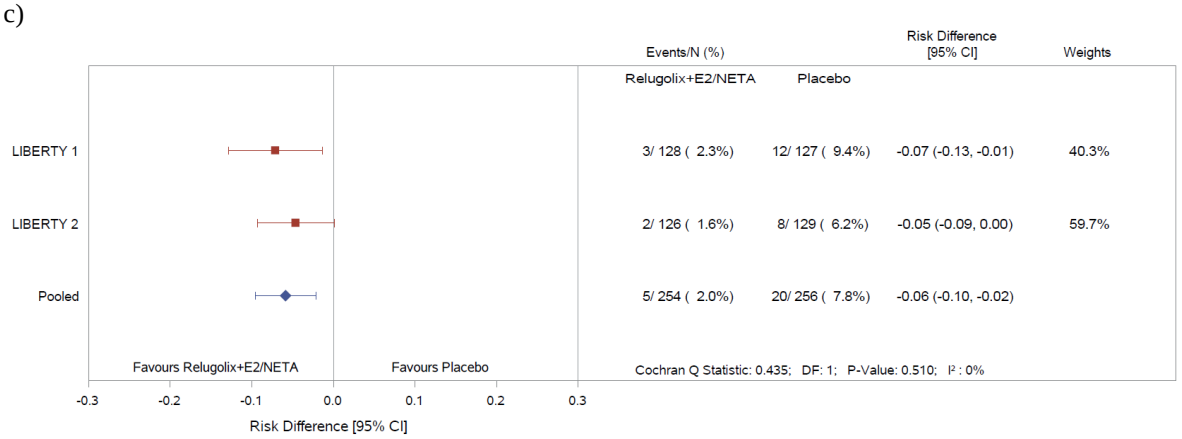
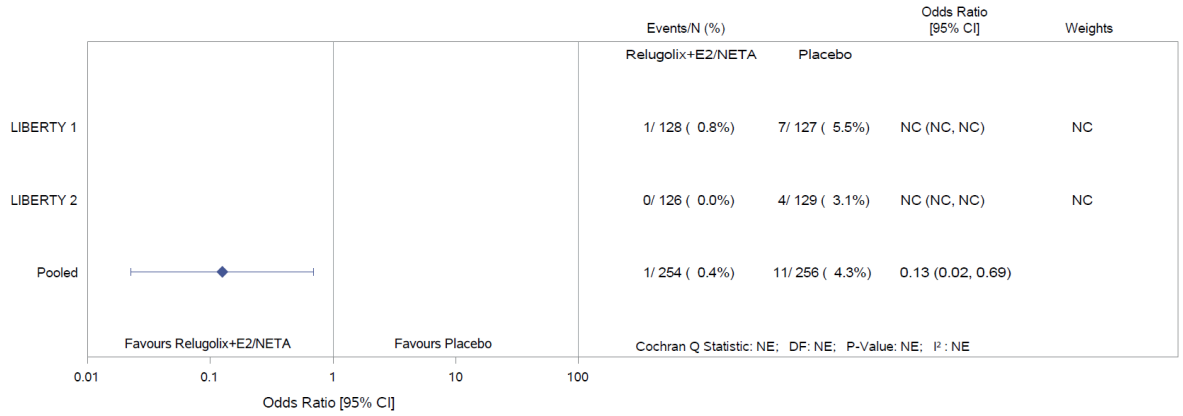


Abbildung 4-86: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“

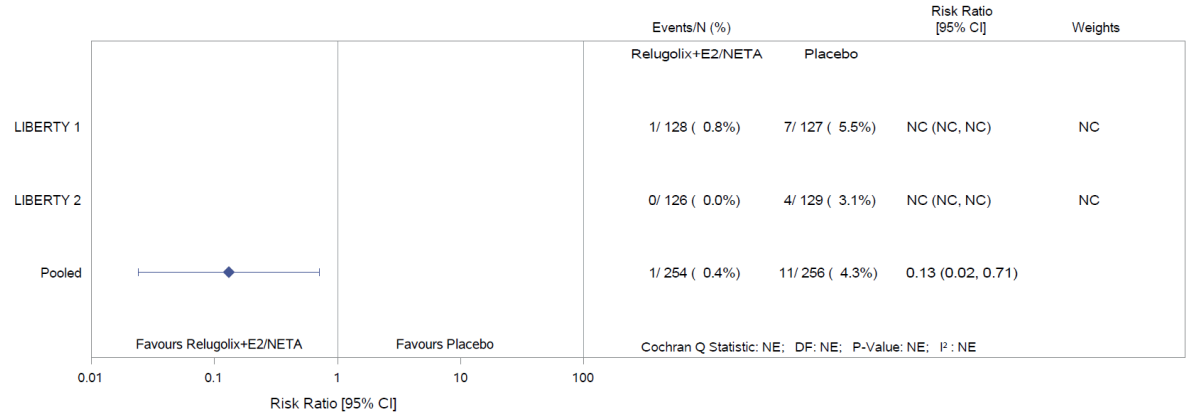
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

a)



b)



c)

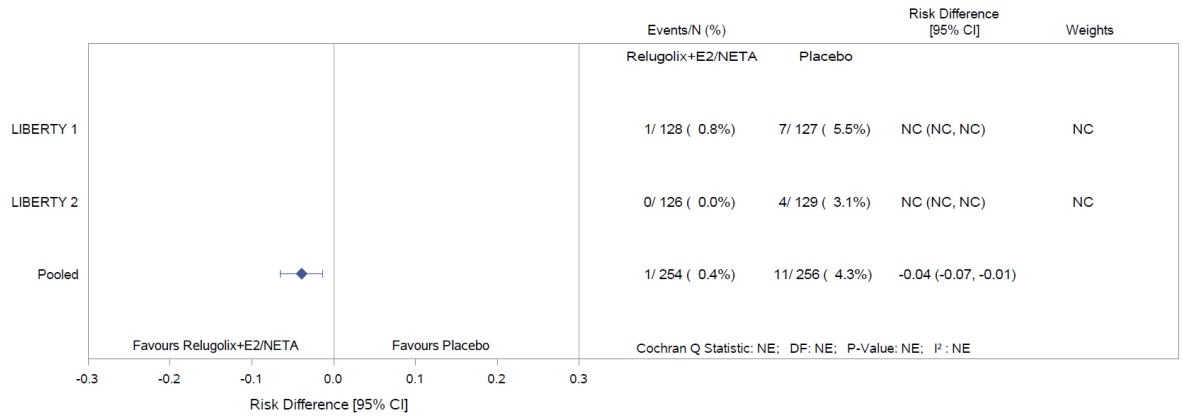


Abbildung 4-87: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Husten“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.

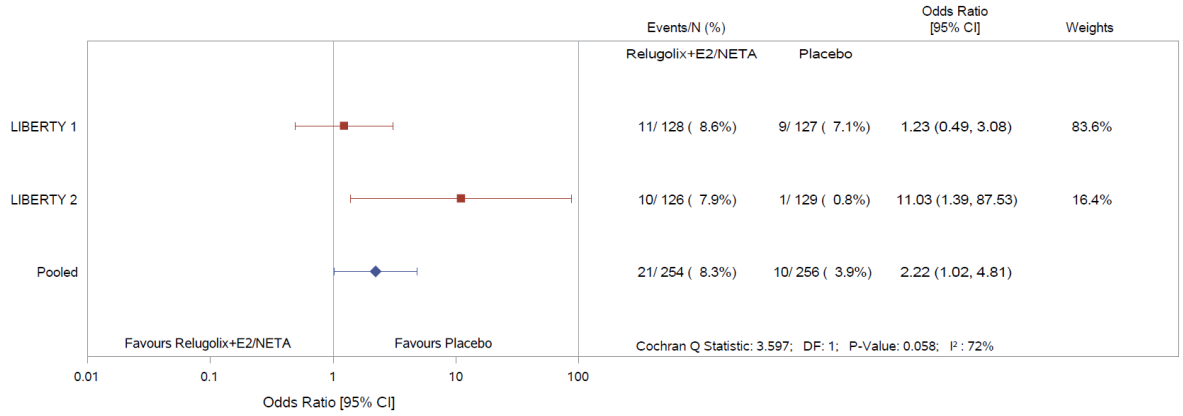
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.

c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

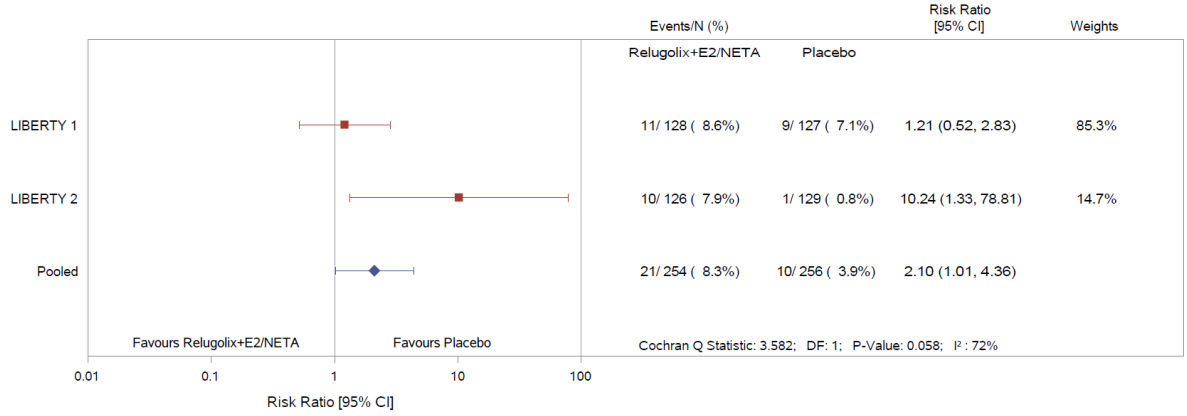
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei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

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

a)



b)



c)

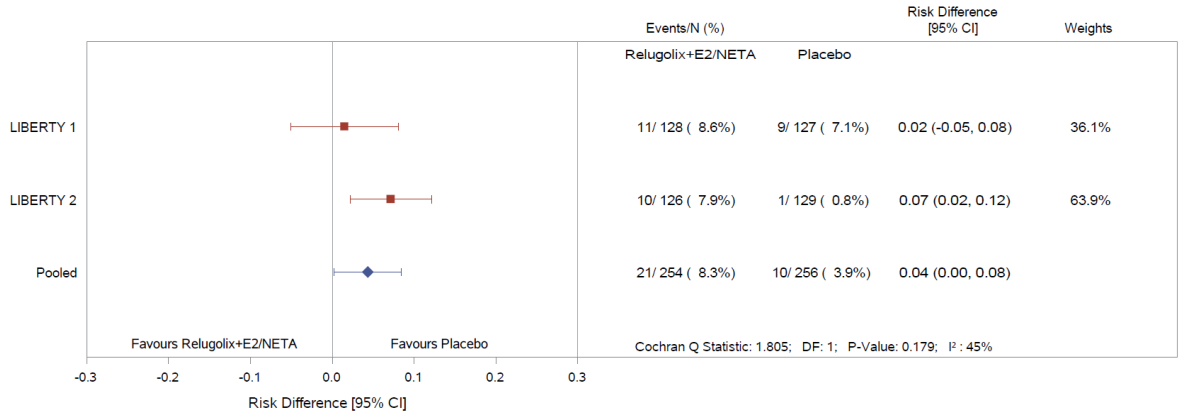
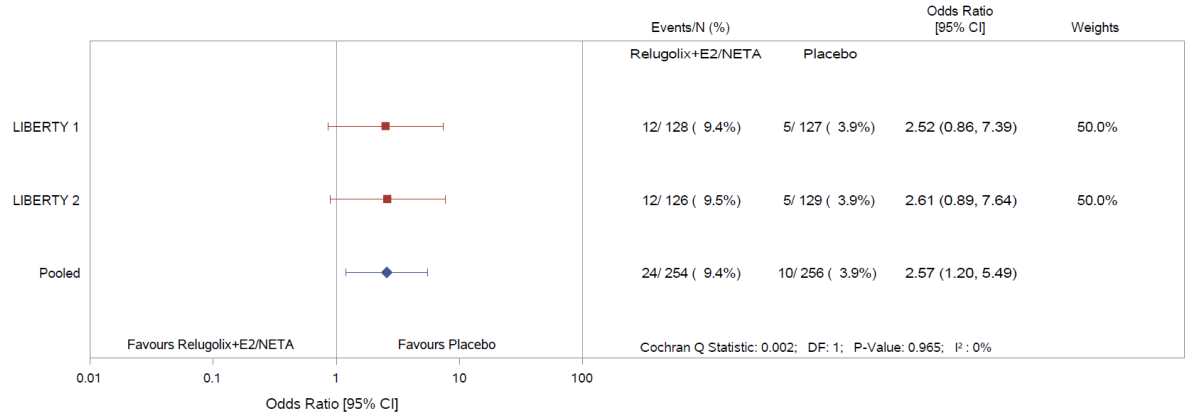


Abbildung 4-88: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Psychiatrische Erkrankungen“

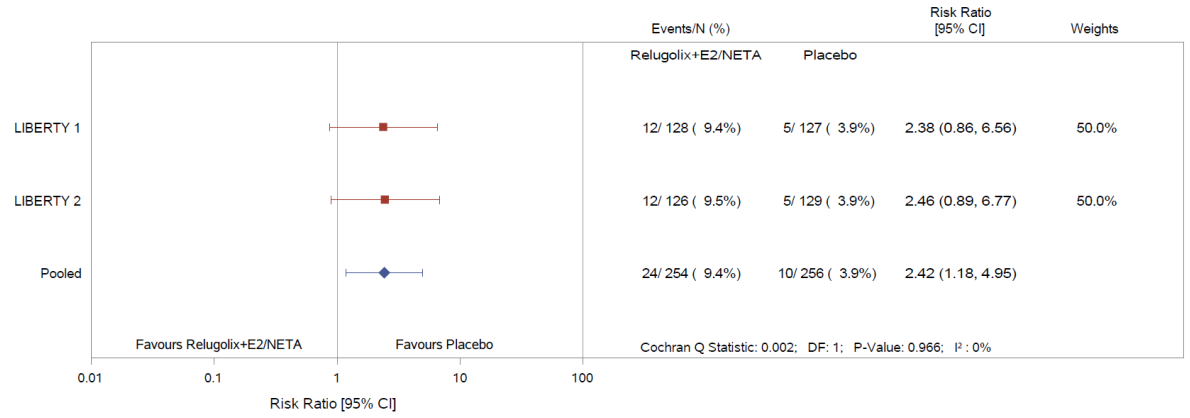
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

a)



b)



c)

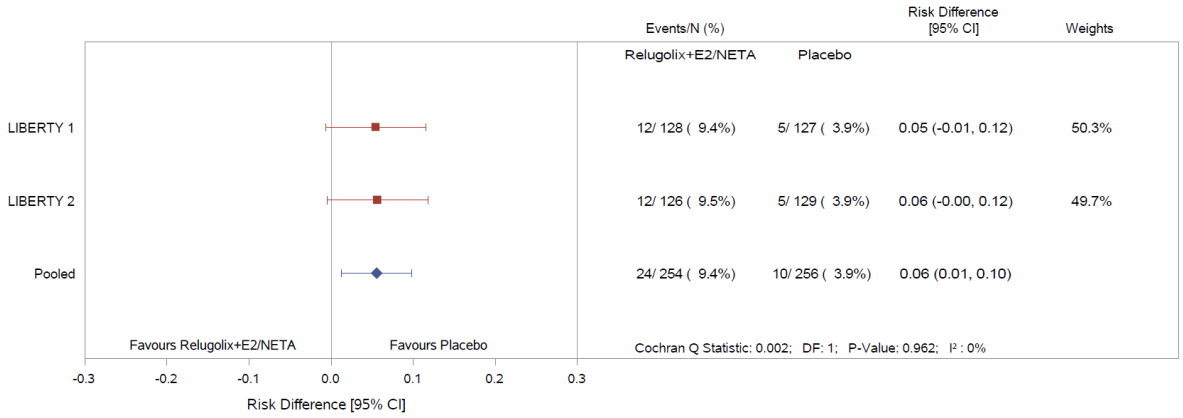
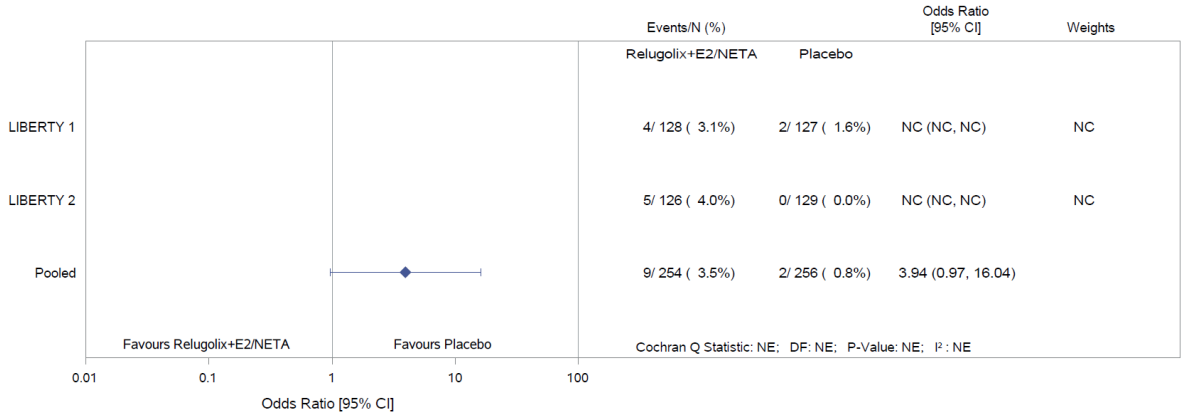


Abbildung 4-89: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“

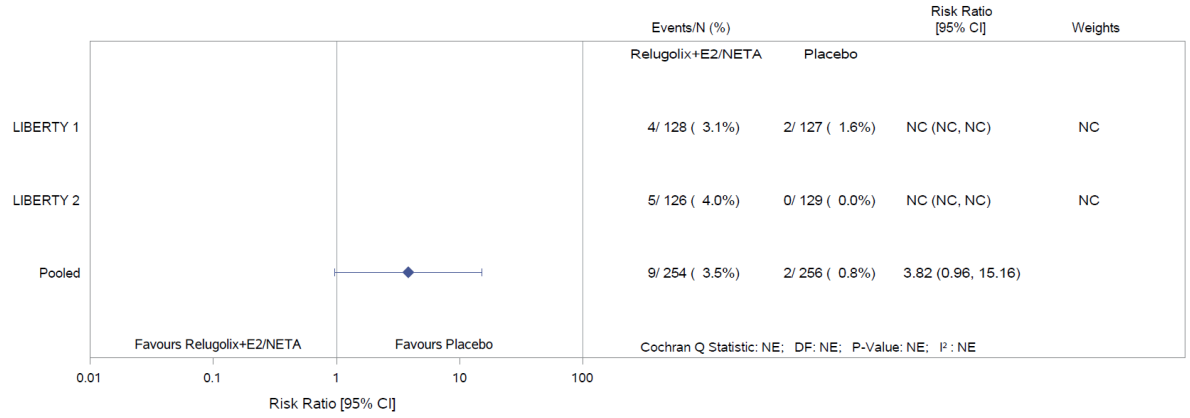
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

a)



b)



c)

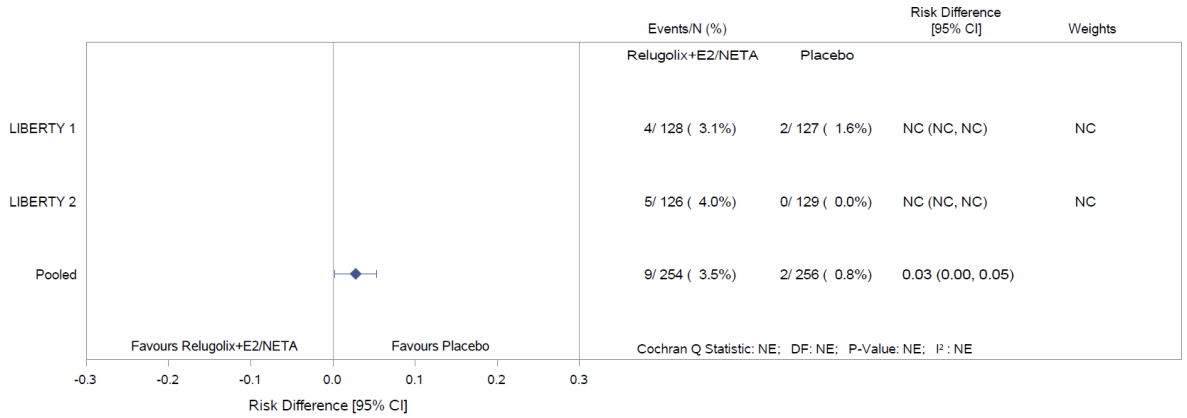


Abbildung 4-90: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Alopezie“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.

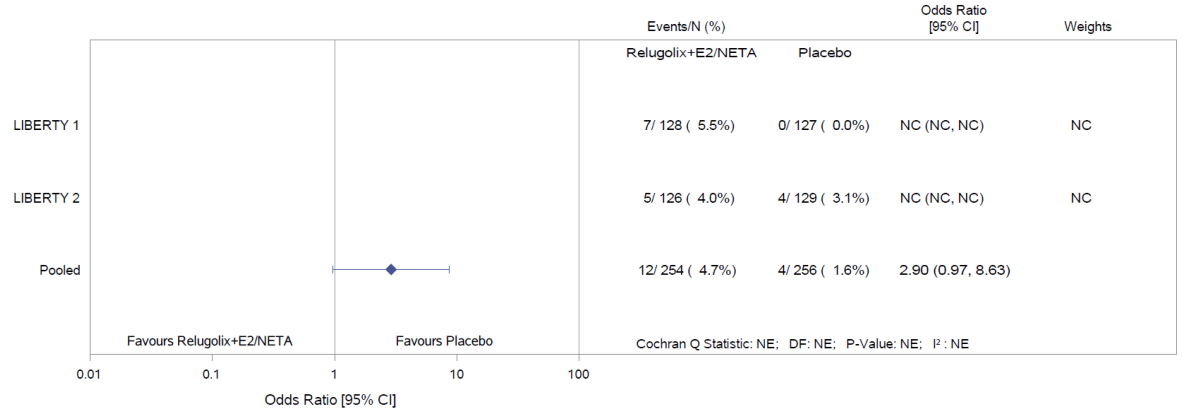
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.

c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

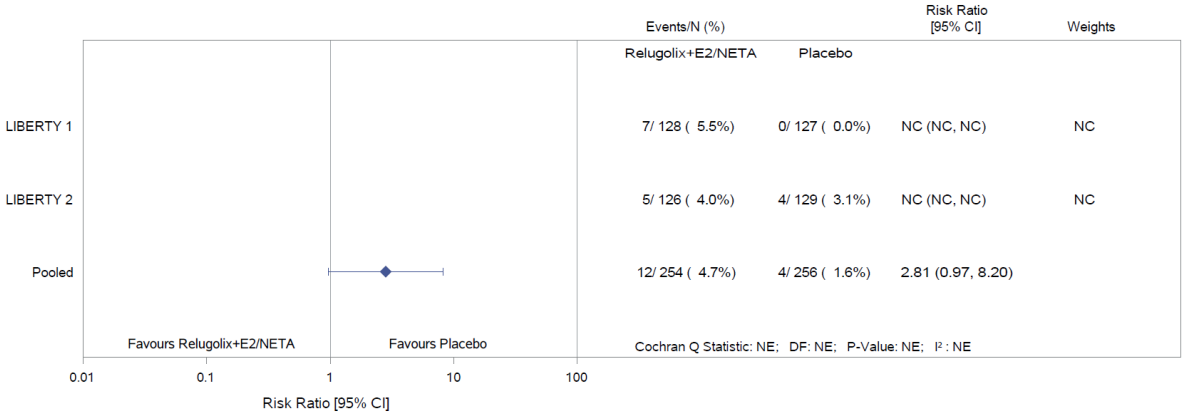
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei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

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

a)



b)



c)

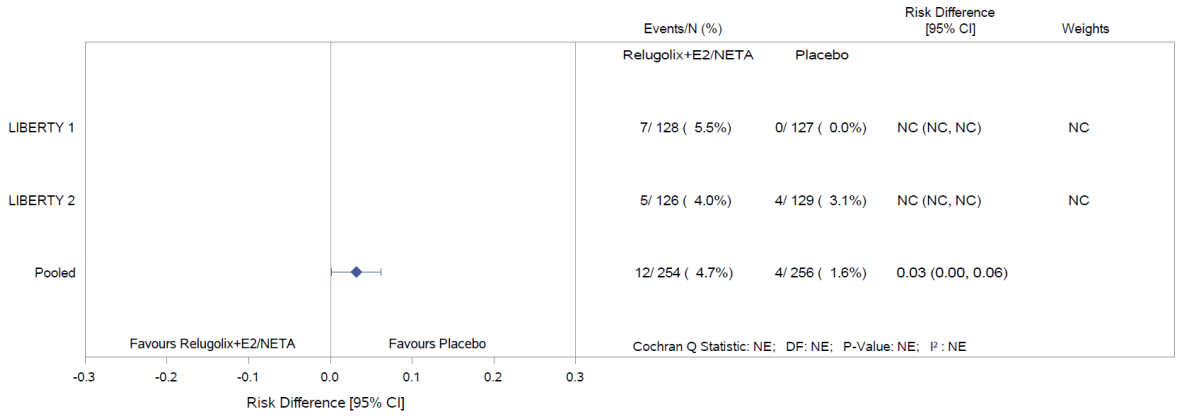


Abbildung 4-91: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ – PT „Hypertonie“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.

b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.

c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

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

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-156: Meta-Analyse für „UE unabhängig vom Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Meta-Analyse						
UE, unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Relugolix+E2/NETA	254	8 (3,1)	0,43 [0,18; 1,01]	0,45 [0,20; 1,01]	-0,04 [-0,08; -0,00]	0,0473
Placebo	256	18 (7,0)				
PT: Anämie						
Relugolix+E2/NETA	254	6 (2,4)	0,42 [0,16; 1,11]	0,43 [0,17; 1,11]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0713
Placebo	256	14 (5,5)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Relugolix+E2/NETA	254	44 (17,3)	1,10 [0,69; 1,75]	1,08 [0,73; 1,60]	0,01 [-0,05; 0,08]	0,6905
Placebo	256	41 (16,0)				
PT: Übelkeit						
Relugolix+E2/NETA	254	10 (3,9)	0,62 [0,27; 1,39]	0,63 [0,29; 1,37]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,2391
Placebo	256	16 (6,3)				
PT: Abdominalschmerz						
Relugolix+E2/NETA	254	9 (3,5)	2,31 [0,70; 7,61]	2,26 [0,71; 7,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1573
Placebo	256	4 (1,6)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Relugolix+E2/NETA	254	12 (4,7)	0,79 [0,36; 1,73]	0,80 [0,38; 1,67]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5488
Placebo	256	15 (5,9)				
PT: Ermüdung						
Relugolix+E2/NETA	254	5 (2,0)	0,71 [0,22; 2,27]	0,71 [0,23; 2,21]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,5586
Placebo	256	7 (2,7)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	254	47 (18,5)	0,79 [0,51; 1,22]	0,83 [0,59; 1,18]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,2967
Placebo	256	57 (22,3)				
PT: Infektion der oberen Atemwege						
Relugolix+E2/NETA	254	7 (2,8)	0,70 [0,26; 1,88]	0,71 [0,28; 1,83]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4788
Placebo	256	10 (3,9)				
PT: Bronchitis						
Relugolix+E2/NETA	254	6 (2,4)	1,54 [0,43; 5,52]	1,52 [0,44; 5,30]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5086
Placebo	256	4 (1,6)				

PT: Nasopharyngitis						
Relugolix+E2/NETA	254	6 (2,4)	0,54 [0,20; 1,48]	0,55 [0,21; 1,47]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2265
Placebo	256	11 (4,3)				
PT: Harnweginfektion						
Relugolix+E2/NETA	254	3 (1,2)	0,37 [0,10; 1,41]	0,38 [0,10; 1,41]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1309
Placebo	256	8 (3,1)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Relugolix+E2/NETA	254	18 (7,1)	1,88 [0,85; 4,16]	1,82 [0,86; 3,86]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1140
Placebo	256	10 (3,9)				
SOC: Untersuchungen						
Relugolix+E2/NETA	254	16 (6,3)	1,49 [0,68; 3,29]	1,46 [0,69; 3,08]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3188
Placebo	256	11 (4,3)				
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Relugolix+E2/NETA	254	8 (3,1)	1,59 [0,54; 4,73]	1,57 [0,54; 4,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,4002
Placebo	256	5 (2,0)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	254	26 (10,2)	0,93 [0,53; 1,63]	0,94 [0,56; 1,55]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,7973
Placebo	256	28 (10,9)				
PT: Rückenschmerzen						
Relugolix+E2/NETA	254	7 (2,8)	0,78 [0,29; 2,13]	0,79 [0,30; 2,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6260
Placebo	256	9 (3,5)				
PT: Arthralgie						
Relugolix+E2/NETA	254	5 (2,0)	0,62 [0,20; 1,92]	0,63 [0,21; 1,90]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4042
Placebo	256	8 (3,1)				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Relugolix+E2/NETA	254	29 (11,4)	0,53 [0,32; 0,87]	0,58 [0,38; 0,89]	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,0113
Placebo	256	50 (19,5)				
PT: Kopfschmerzen						
Relugolix+E2/NETA	254	25 (9,8)	0,71 [0,41; 1,23]	0,74 [0,46; 1,20]	-0,03 [-0,09; 0,02]	0,2223
Placebo	256	34 (13,3)				
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	254	21 (8,3)	2,22 [1,02; 4,81]	2,10 [1,01; 4,36]	0,04 [0,00; 0,08]	0,0404
Placebo	256	10 (3,9)				
PT: Schlaflosigkeit						
Relugolix+E2/NETA	254	5 (2,0)	1,00 [0,29; 3,51]	1,00 [0,29; 3,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9980
Placebo	256	5 (2,0)				

SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Relugolix+E2/NETA	254	35 (13,8)	1,62 [0,93; 2,83]	1,54 [0,93; 2,53]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,0878
Placebo	256	23 (9,0)				
PT: Beckenschmerz						
Relugolix+E2/NETA	254	5 (2,0)	0,84 [0,25; 2,78]	0,84 [0,26; 2,75]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7728
Placebo	256	6 (2,3)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Relugolix+E2/NETA	254	5 (2,0)	0,24 [0,09; 0,64]	0,25 [0,10; 0,66]	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,0022
Placebo	256	20 (7,8)				
PT: Husten						
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)	0,13 [0,02; 0,69]	0,13 [0,02; 0,71]	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,0051
Placebo	256	11 (4,3)				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Relugolix+E2/NETA	254	24 (9,4)	2,57 [1,20; 5,49]	2,42 [1,18; 4,95]	0,06 [0,01; 0,10]	0,0123
Placebo	256	10 (3,9)				
PT: Alopezie						
Relugolix+E2/NETA	254	9 (3,5)	3,94 [0,97; 16,04]	3,82 [0,96; 15,16]	0,03 [0,00; 0,05]	0,0399
Placebo	256	2 (0,8)				
SOC: Gefäßerkrankungen						
Relugolix+E2/NETA	254	33 (13,0)	1,76 [0,98; 3,16]	1,66 [0,98; 2,81]	0,05 [-0,00; 0,10]	0,0568
Placebo	256	20 (7,8)				
PT: Hitzewallung						
Relugolix+E2/NETA	254	21 (8,3)	1,44 [0,72; 2,88]	1,40 [0,74; 2,65]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,2947
Placebo	256	15 (5,9)				
PT: Hypertonie						
Relugolix+E2/NETA	254	12 (4,7)	2,90 [0,97; 8,63]	2,81 [0,97; 8,20]	0,03 [0,00; 0,06]	0,0468
Placebo	256	4 (1,6)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.1.3 Sensitivitätsanalysen für UE (Gesamtrate) sowie schwere UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sensitivitätsanalysen für UE (Gesamtrate) sowie schwere UE

Gemäß den Anforderungen des G-BA werden nachfolgend Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der UE und der schweren UE dargestellt. Dabei wurden sowohl die Änderung des MBL-Volumens als auch der durch die Uterusmyome verursachte Schmerz von den Analysen ausgeschlossen, da diese Ereignisse bereits im Rahmen der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben und berichtet wurden. Außerdem wurden Uterusmyome selbst für diese Analysen nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Wie aus der nachfolgenden Tabelle 4-157 hervorgeht, unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für LIBERTY 1 und LIBERTY 2 die in Tabelle 4-152 dargestellten Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für UE (Gesamtrate) sowie schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
UE (Gesamtrate)						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	68 (53,1)	0,81 [0,49; 1,33]	0,91 [0,73; 1,14]	-0,05 [-0,17; 0,07]	0,4502
Placebo	127	74 (58,3)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	70 (55,6)	1,02 [0,62; 1,67]	1,01 [0,81; 1,26]	0,01 [-0,12; 0,13]	> 0,9999
Placebo	129	71 (55,0)				
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	3 (2,3)	0,31 [0,08; 1,19]	0,33 [0,09; 1,19]	-0,05 [-0,10; 0,00]	0,0841
Placebo	127	9 (7,1)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	4 (3,2)	0,81 [0,21; 3,10]	0,82 [0,23; 2,98]	-0,01 [-0,05; 0,04]	> 0,9999
Placebo	129	5 (3,9)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

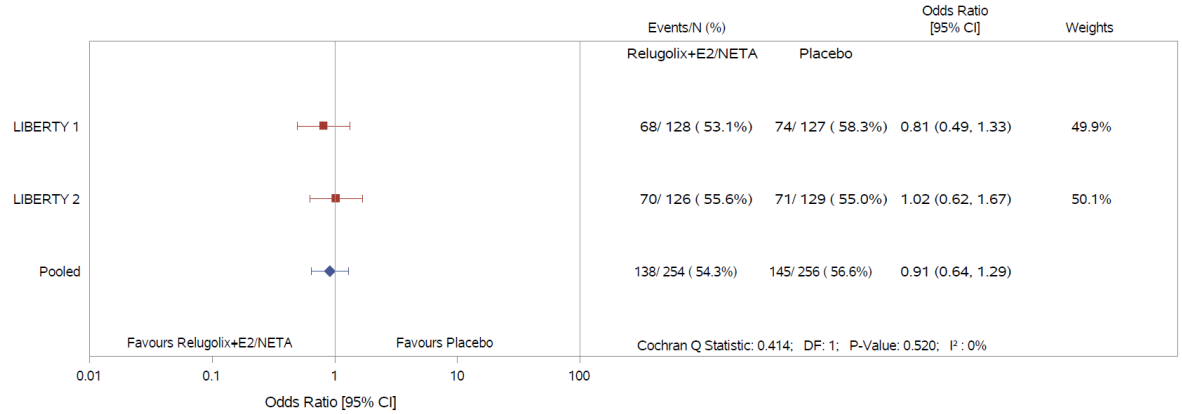
Meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen UE (Gesamtrate) sowie schwere UE

Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

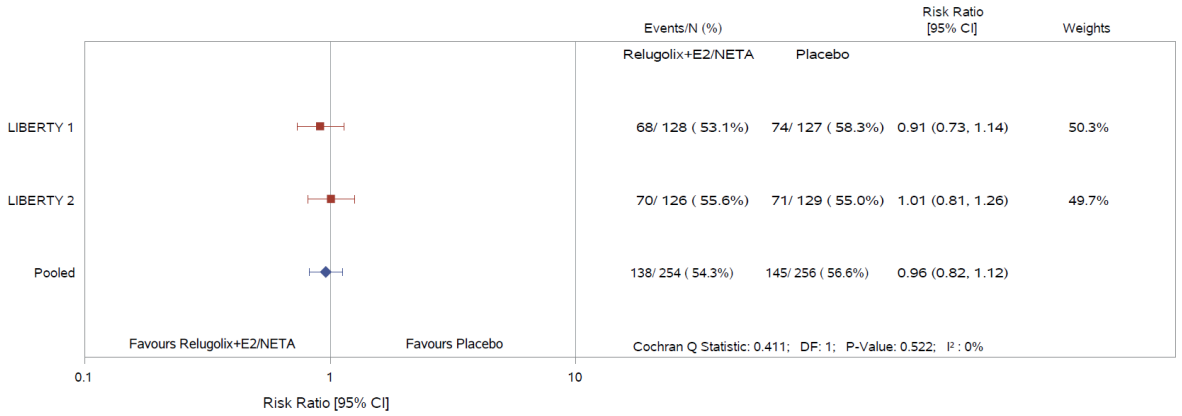
Gesamtraten UE unabhängig vom Schweregrad

In Abbildung 4-92 und in Tabelle 4-158 sind die Ergebnisse der meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen für UE, unabhängig vom Schweregrad dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-158 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,96 [0,82; 1,12], p = 0,5999). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Ergebnisse der Meta-Analyse der primären Auswertung.

a)



b)



c)

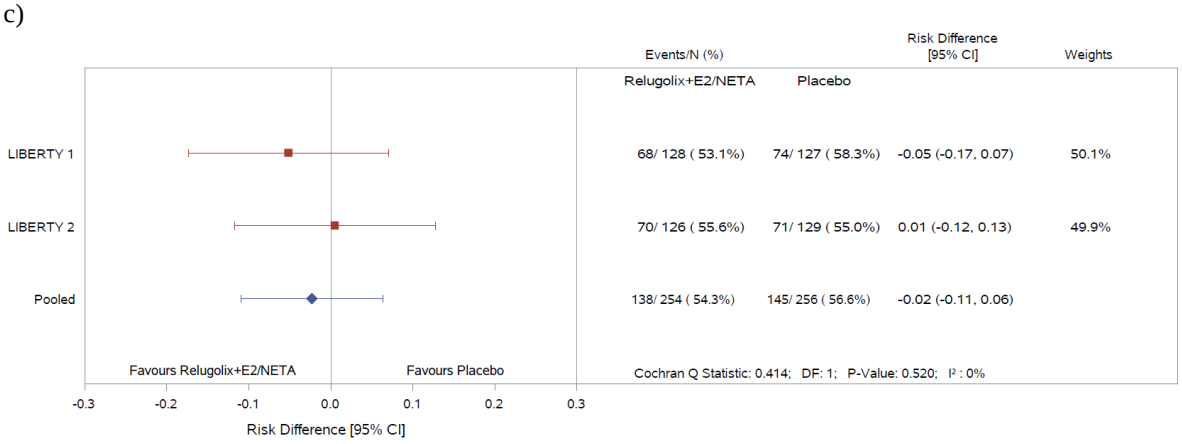


Abbildung 4-92: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „UE, unabhängig vom Schweregrad“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-158: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „UE, unabhängig vom Schweregrad“

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	138 (54,3)	0,91 [0,64; 1,29]	0,96 [0,82; 1,12]	-0,02 [-0,11; 0,06]	0,5999
Placebo	256	145 (56,6)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

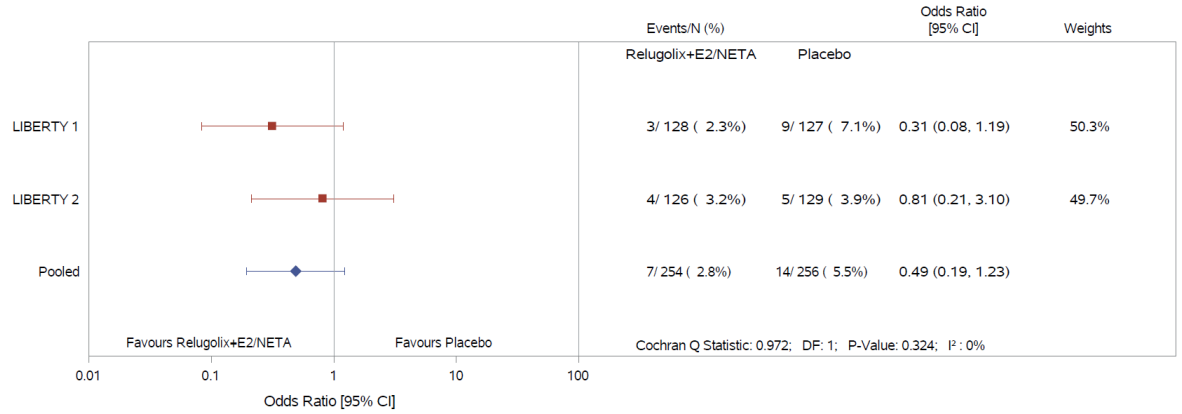
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

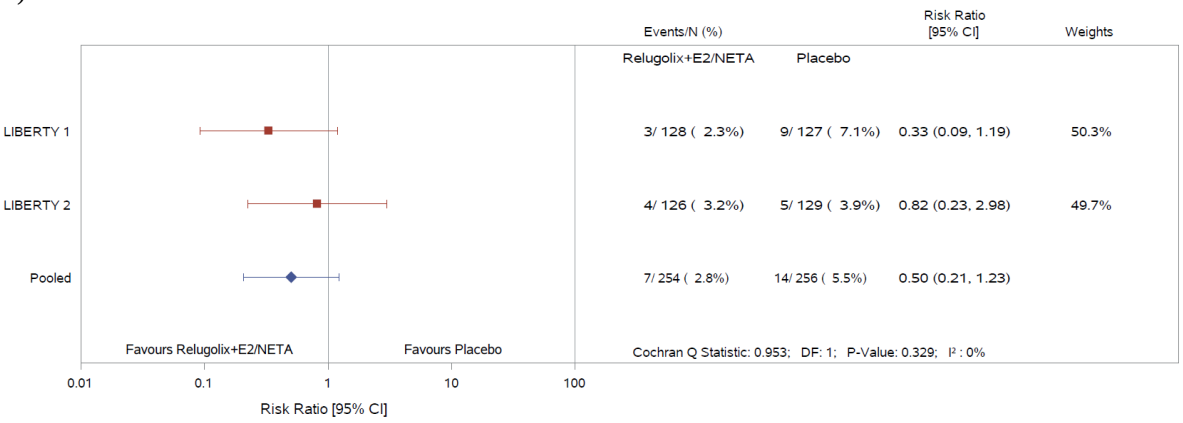
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-93 und in Tabelle 4-159 sind die Ergebnisse der meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen für UE, unabhängig vom Schweregrad dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-159 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,21; 1,23], p = 0,1225). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Ergebnisse der Meta-Analyse der primären Auswertung.

a)



b)



c)

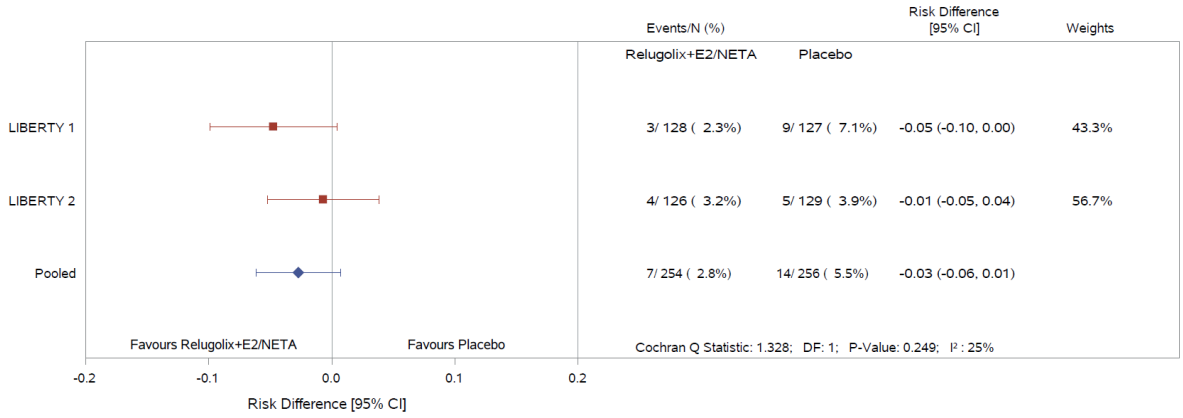


Abbildung 4-93: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-159: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	7 (2,8)	0,49 [0,19; 1,23]	0,50 [0,21; 1,23]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,1225
Placebo	256	14 (5,5)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

4.3.1.3.1.3.2.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In Tabelle 4-160 sind die Gesamtraten der SUE in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt. Die Anzahl der SUE ist in beiden Studien gering und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie LIBERTY 1 bzw. LIBERTY 2 wurde bei 5,5 % bzw. 0,8 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein SUE dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 1,6 % bzw. bei 3,1 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ein SUE auf. In beiden Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 3,47 [0,74; 16,40], p = 0,1719 bzw. 0,26 [0,03; 2,26]; p = 0,3702).

Dabei gab es lediglich in LIBERTY 1 zwei Patientinnen, deren SUE als in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend klassifiziert wurden. Unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie trat bei einer Patientin eine uterine Ausstoßung eines Myoms auf, bei der zweiten Patientin trat ein Ereignis von Beckenschmerz auf [74]. In LIBERTY 2 wurde keines der berichteten SUE als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert [75].

Todesfälle traten in beiden Studien nicht auf.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Schwerwiegende UE						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	7 (5,5)	3,62 [0,74; 17.75]	3,47 [0,74; 16.40]	0,04 [-0.01; 0.08]	0,1719
Placebo	127	2 (1,6)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	1 (0,8)	0,25 [0,03; 2.27]	0,26 [0,03; 2.26]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,3702
Placebo	129	4 (3,1)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

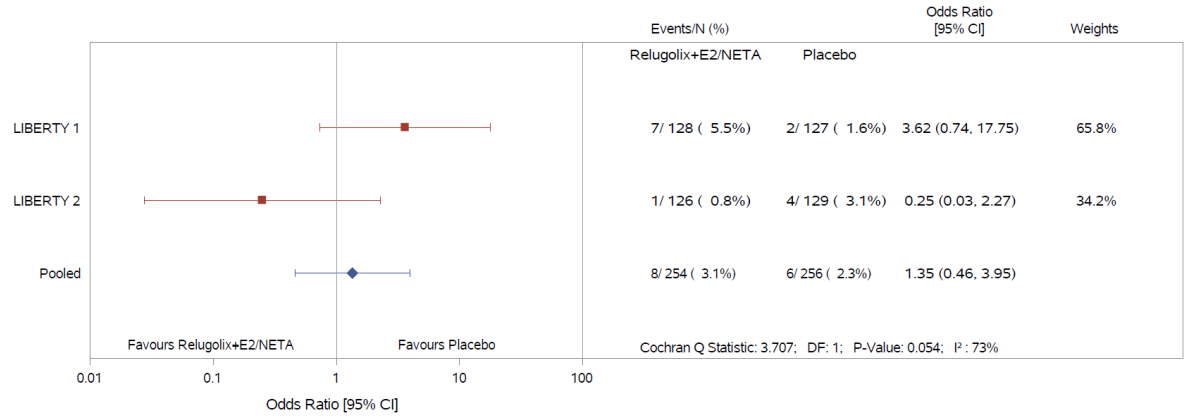
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

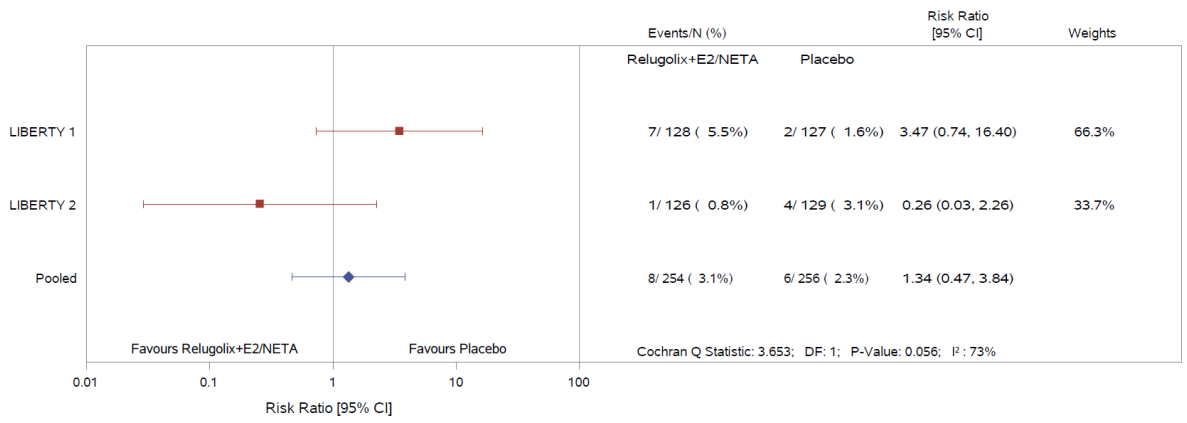
Meta-Analytische Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)

In Abbildung 4-94 und in Tabelle 4-161 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für SUE dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 73$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-161 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,34 [0,47; 3,84], p = 0,5837). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit der SUE.

a)



b)



c)

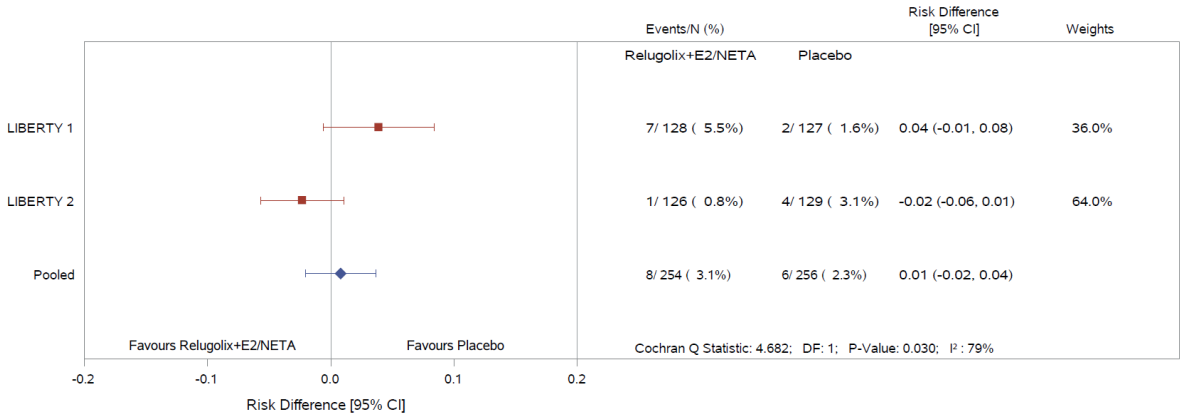


Abbildung 4-94: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-161: Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

SUE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	8 (3,1)	1,35 [0,46; 3,95]	1,34 [0,47; 3,84]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5837
Placebo	256	6 (2,3)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.2.2 SUE auf Ebene der SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden kein SUE auf Ebene der SOC und PT für mindestens 5 % der Patientinnen in einer der Behandlungsgruppen berichtet.

4.3.1.3.1.3.2.3 Sensitivitätsanalysen für SUE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sensitivitätsanalysen für SUE

Gemäß den Anforderungen des G-BA werden nachfolgend Sensitivitätsanalysen für die SUE dargestellt. Dabei wurden sowohl die Änderung des MBL-Volumens als auch der durch die Uterusmyome verursachte Schmerz von den Analysen ausgeschlossen, da diese Ereignisse bereits im Rahmen der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben und berichtet wurden. Außerdem wurden Uterusmyome selbst für diese Analysen nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Wie aus der nachfolgenden Tabelle 4-162 hervorgeht, unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für LIBERTY 1 und LIBERTY 2 die in Tabelle 4-160 dargestellten Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Schwerwiegende UE						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	4 (3,1)	2,02 [0,36; 11,21]	1,98 [0,37; 10,64]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,6838
Placebo	127	2 (1,6)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	1 (0,8)	0,34 [0,03; 3,27]	0,34 [0,04; 3,24]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,6221
Placebo	129	3 (2,3)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

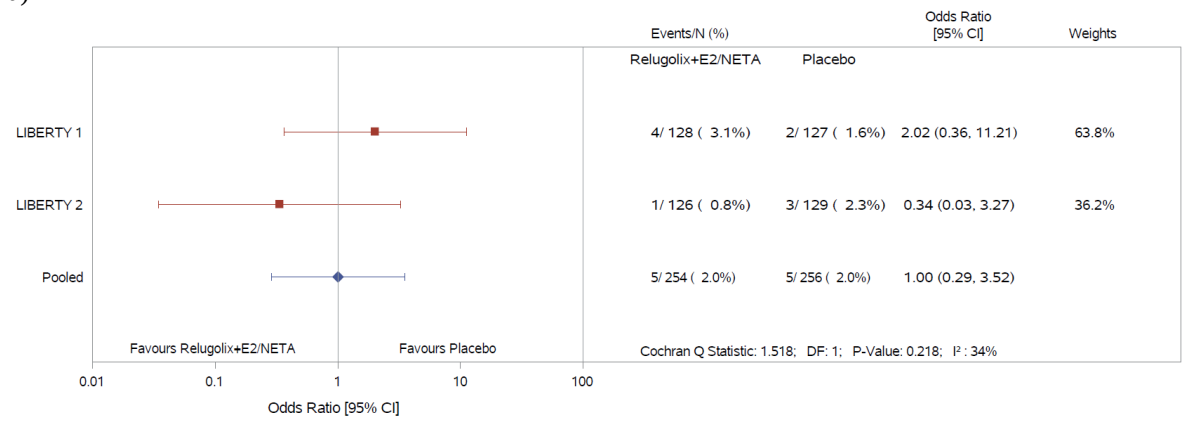
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analytische Zusammenfassung der SUE

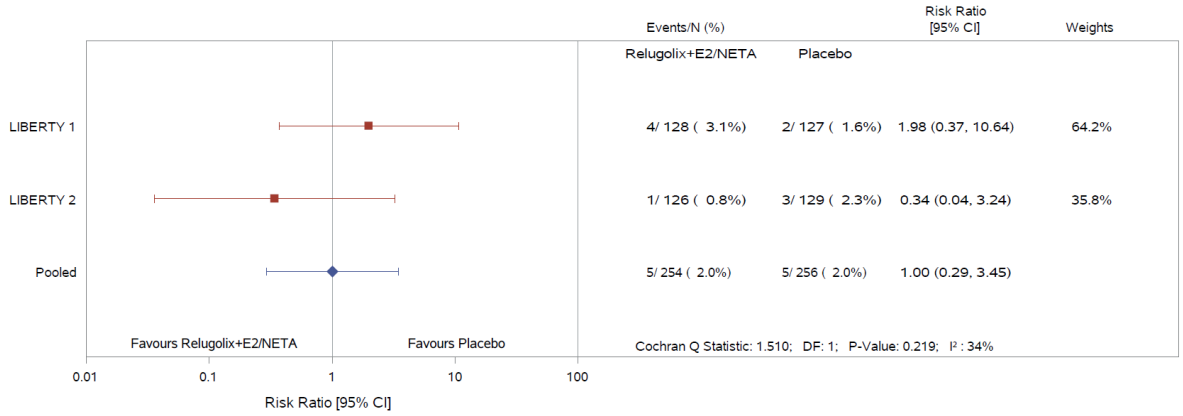
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-95 und in Tabelle 4-163 sind die Ergebnisse der meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen für UE, unabhängig vom Schweregrad dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 34$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-163 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,29; 3,45], p = 0,9940).

a)



b)



c)

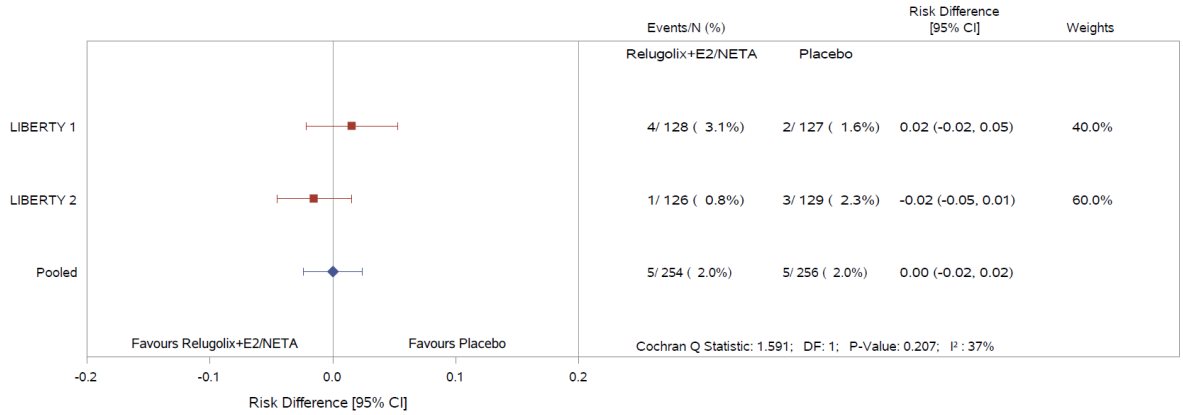


Abbildung 4-95: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse der „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-163: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse der „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

SUE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	5 (2,0)	1,00 [0,29; 3,52]	1,00 [0,29; 3,45]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9940
Placebo	256	5 (2,0)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.3 Therapieabbrüche aufgrund von UE

4.3.1.3.1.3.3.1 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Nachfolgend sind in Tabelle 4-164 die Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studien selten und traten unter der Relugolix-Kombinationstherapie bei 5,5 % bzw. 2,4 % der Patientinnen auf. In der Placebo-Gruppe brachen 3,9 % bzw. 4,7 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 die Behandlung aufgrund von UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist in beiden Studien statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 1,39 [0,45; 4,26], p = 0,7689 bzw. 0,51 [0,13; 2,00], p = 0,5002).

Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Therapieabbrüche aufgrund von UE						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	7 (5,5)	1,41 [0,44; 4,57]	1,39 [0,45; 4,26]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,7689
Placebo	127	5 (3,9)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	3 (2,4)	0,50 [0,12; 2,04]	0,51 [0,13; 2,00]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,5002
Placebo	129	6 (4,7)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

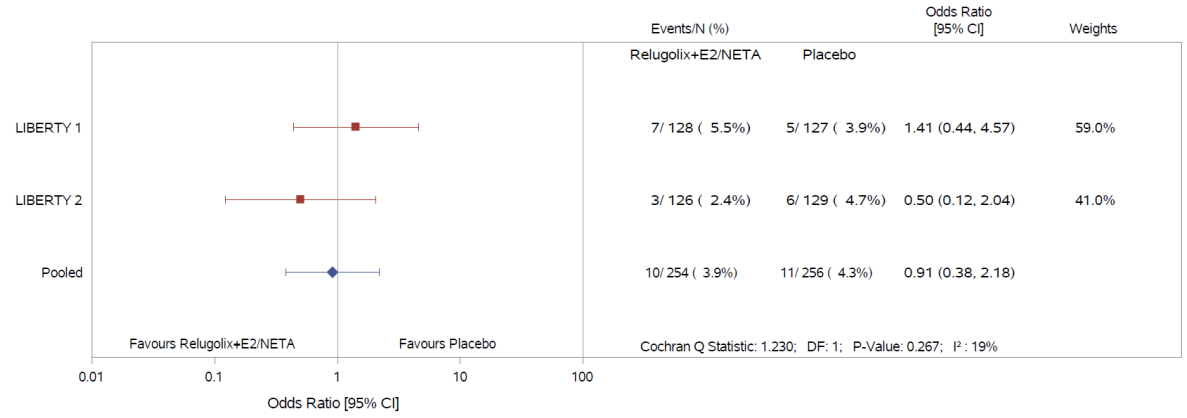
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

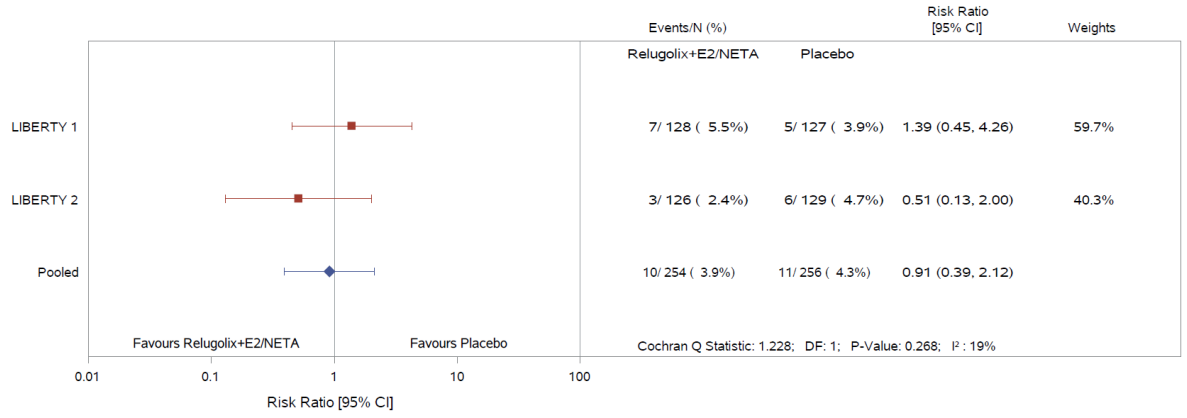
Meta-Analytische Zusammenfassung der Therapieabbrüche aufgrund von UE

In Abbildung 4-96 und in Tabelle 4-165 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für SUE dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 19$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-165 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,39; 2,12], p = 0,8341). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

a)



b)



c)

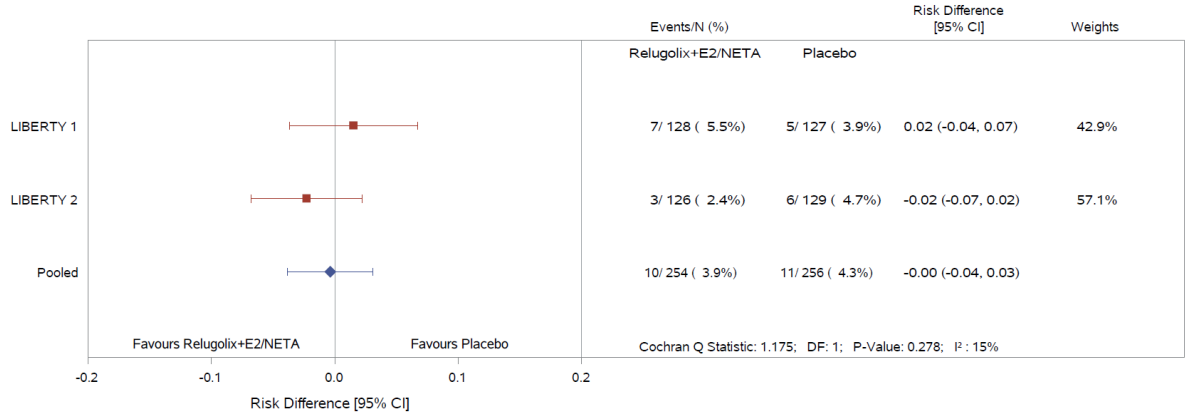


Abbildung 4-96: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-165: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“

Therapieabbrüche aufgrund von UE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	10 (3,9)	0,91 [0,38; 2,18]	0,91 [0,39; 2,12]	-0,00 [-0,04; 0,03]	0,8341
Placebo	256	11 (4,3)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.3.2 Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT

Nachfolgend sind in Tabelle 4-166 die Gründe für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen deskriptiv auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)
LIBERTY 1		
SOC: Augenerkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Mouches volantes		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Erbrechen		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
PT: Obstipation		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Relugolix+E2/NETA	128	2 (1,6)
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Asthenie		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	1 (0,8)

PT: Ermüdung		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
SOC: Untersuchungen		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
PT: Alaninaminotransferase erhöht		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Muskelzucken		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
PT: Muskuläre Schwäche		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Relugolix+E2/NETA	128	2 (1,6)
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Kopfschmerzen		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
PT: Paraesthesie		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	1 (0,8)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Angst		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0

PT: Reizbarkeit		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
PT: Depressive Verstimmung		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Pollakisurie		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Relugolix+E2/NETA	128	2 (1,6)
Placebo	127	2 (1,6)
PT: Menorrhagie		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
PT: Metrorrhagie		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
PT: Beckenschmerz		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
PT: brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
PT: vulvovaginaler Pruritus		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	2 (1,6)

PT: Alopezie		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Pruritus generalisiert		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
PT: Urtikaria		
Relugolix+E2/NETA	128	0
Placebo	127	1 (0,8)
SOC: Gefäßerkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
PT: Hitzewallung		
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)
Placebo	127	0
LIBERTY 2		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)
PT: Anämie		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)
PT: Gastrointestinale Schmerzen		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)
PT: Nekrotisierende Fasziitis		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)

SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	2 (1,6)
PT: Arthralgie		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)
PT: Muskelspasmen		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)
PT: Schmerz in einer Extremität		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	126	1 (0,8)
Placebo	129	0
PT: Stimmungsschwankungen		
Relugolix+E2/NETA	126	1 (0,8)
Placebo	129	0
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Relugolix+E2/NETA	126	2 (1,6)
Placebo	129	1 (0,8)
PT: Mamma-Zyste		
Relugolix+E2/NETA	126	1 (0,8)
Placebo	129	0
PT: Menorrhagie		
Relugolix+E2/NETA	126	1 (0,8)
Placebo	129	0
PT: Vaginaler Ausfluss		
Relugolix+E2/NETA	126	0
Placebo	129	1 (0,8)

N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gepoolte Ergebnisse der Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT

Nachfolgend sind in Tabelle 4-167 die Gründe für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen deskriptiv auf Ebene der SOC und PT für die gepoolten Daten der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt.

Tabelle 4-167: Gepoolte Daten zu „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)
Gepoolte Daten		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Anämie		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Augenerkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Mouches volantes		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	2 (0,8)
PT: Erbrechen		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Obstipation		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Gastrointestinale Schmerzen		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)

SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Relugolix+E2/NETA	254	2 (0,8)
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Asthenie		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Ermüdung		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Nekrotisierende Fasziitis		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Untersuchungen		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Alaninaminotransferase erhöht		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	3 (1,2)
PT: Muskelzucken		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Arthralgie		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Muskelspasmen		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)

PT: Muskuläre Schwäche		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Schmerz in einer Extremität		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Relugolix+E2/NETA	254	2 (0,8)
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Kopfschmerzen		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Parästhesie		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	254	2 (0,8)
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Angst		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Reizbarkeit		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Stimmungsschwankungen		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Depressive Verstimmung		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)

PT: Pollakisurie		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Relugolix+E2/NETA	254	4 (1,6)
Placebo	256	3 (1,2)
PT: Menorrhagie		
Relugolix+E2/NETA	254	2 (0,8)
Placebo	256	0
PT: Mamma-Zyste		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Metrorrhagie		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Beckenschmerz		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Vaginaler Ausfluss		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: vulvovaginaler Pruritus		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	2 (0,8)
PT: Alopezie		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)

PT: Pruritus generalisiert		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
PT: Urtikaria		
Relugolix+E2/NETA	254	0
Placebo	256	1 (0,4)
SOC: Gefäßerkrankungen		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0
PT: Hitzewallung		
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)
Placebo	256	0

N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.4 UE von besonderem Interesse

In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden folgende Ereignisse als UE von besonderem Interesse definiert: Knochengesundheit, Lebererkrankungen, Stoffwechselstörungen, vasomotorische Symptome sowie Stimmungsschwankungen. Diese UE von besonderem Interesse werden in den folgenden Abschnitten jeweils als Gesamtraten, sowie getrennt nach schweren und schwerwiegenden Ereignissen aufgeschlüsselt, dargestellt.

4.3.1.3.1.3.4.1 Knochengesundheit: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Knochengesundheit: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

In der nachfolgenden Tabelle 4-168 sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) sowie schwerwiegende UE zur Knochengesundheit aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt.

In der Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden jeweils bei 0,8 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zur Knochengesundheit dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 0,8 % bzw. bei 1,6 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ein UE auf. Somit traten diese UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig und insgesamt sehr selten auf. In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 0,99 [0,06; 15,69], p > 0,9999 bzw. 0,51 [0,05; 5,57], p > 0,9999).

Ein schweres UE (CTCAE ≥ 3) zur Knochengesundheit trat lediglich bei einer Patientin in LIBERTY 2 unter Placebo auf. Es zeigt sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,34 [0,01; 8,30], p > 0,9999).

Schwerwiegende UE zur Knochengesundheit traten lediglich jeweils bei einer Patientin in LIBERTY 1 und in LIBERTY 2 auf. In beiden Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 2,98 [0,12; 72,39], p > 0,9999 bzw. 0,34 [0,01; 8,30], p > 0,9999).

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Knochengesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Knochengesundheit: UE, unabhängig vom Schweregrad						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)	0,99 [0,06; 16,04]	0,99 [0,06; 15,69]	-0,00 [-0,02; 0,02]	> 0,9999
Placebo	127	1 (0,8)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	1 (0,8)	0,51 [0,05; 5,67]	0,51 [0,05; 5,57]	-0,01 [-0,03; 0,02]	> 0,9999
Placebo	129	2 (1,6)				
Knochengesundheit: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	0	0,34 [0,01; 8,39]	0,34 [0,01; 8,30]	-0,01 [-0,02; 0,01]	> 0,9999
Placebo	129	1 (0,8)				
Knochengesundheit: Schwerwiegende UE						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	1 (0,8)	3,00 [0,12; 74,34]	2,98 [0,12; 72,39]	0,01 [-0,01; 0,02]	> 0,9999
Placebo	127	0				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	0	0,34 [0,01; 8,39]	0,34 [0,01; 8,30]	-0,01 [-0,02; 0,01]	> 0,9999
Placebo	129	1 (0,8)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

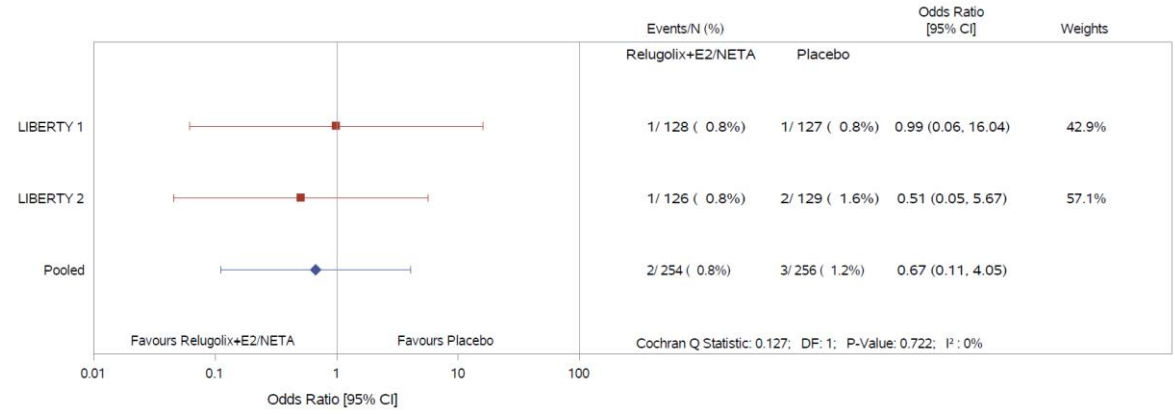
Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad

Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zur „Knochengesundheit“

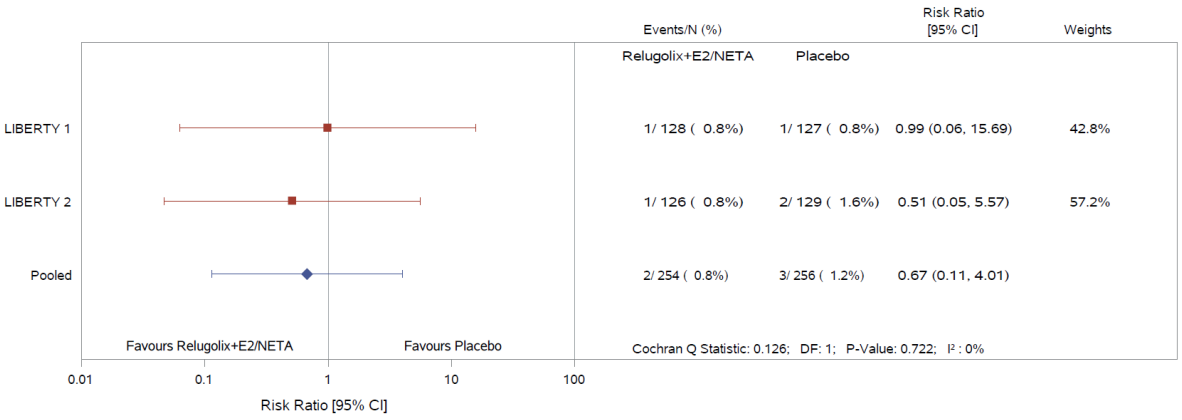
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-97 und in Tabelle 4-169 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-169 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 0,67 [0,11; 4,01], p = 0,6626). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

a)



b)



c)

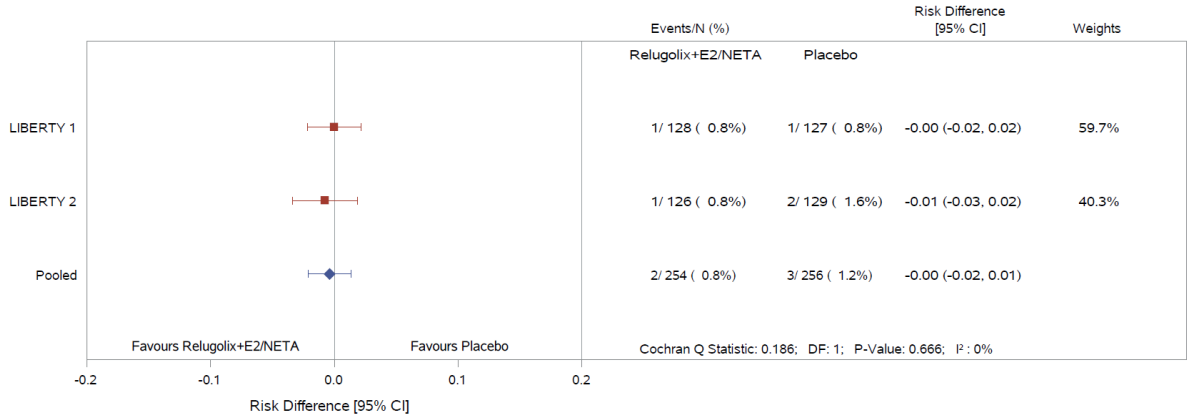


Abbildung 4-97: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-169: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zur Knochengesundheit“

Knochengesundheit: UE, unabhängig vom Schweregrad						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	2 (0,8)	0,67 [0,11; 4,05]	0,67 [0,11; 4,01]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,6626
Placebo	256	3 (1,2)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

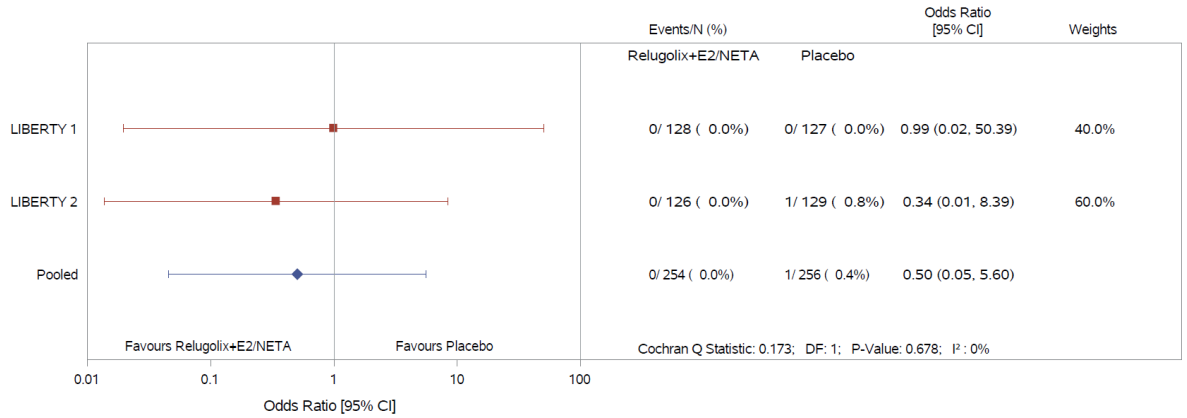
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Schwere UE zur „Knochengesundheit“

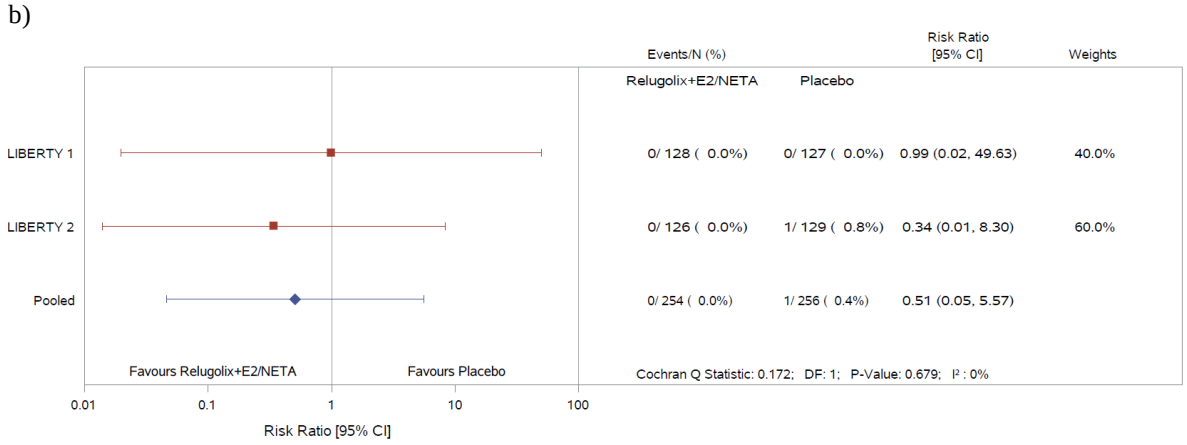
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-98 und in Tabelle 4-170 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere UE zur Knochengesundheit dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-170 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 0,51 [0,05; 5,57], p = 0,5708). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

a)



b)



c)

RD

Abbildung 4-98: Meta-Analyse für „schwere UE zur Knochengesundheit“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Es traten 0 Ereignisse über die Behandlungsgruppen hinweg in LIBERTY 1 auf.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-170: Meta-Analyse für „schwere UE zur Knochengesundheit“

Knochengesundheit: Schwere UE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	0	0,50 [0,05; 5,60]	0,51 [0,05; 5,57]	-0,00 [-0,01; 0,00]	0,5708
Placebo	256	1 (0,4)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

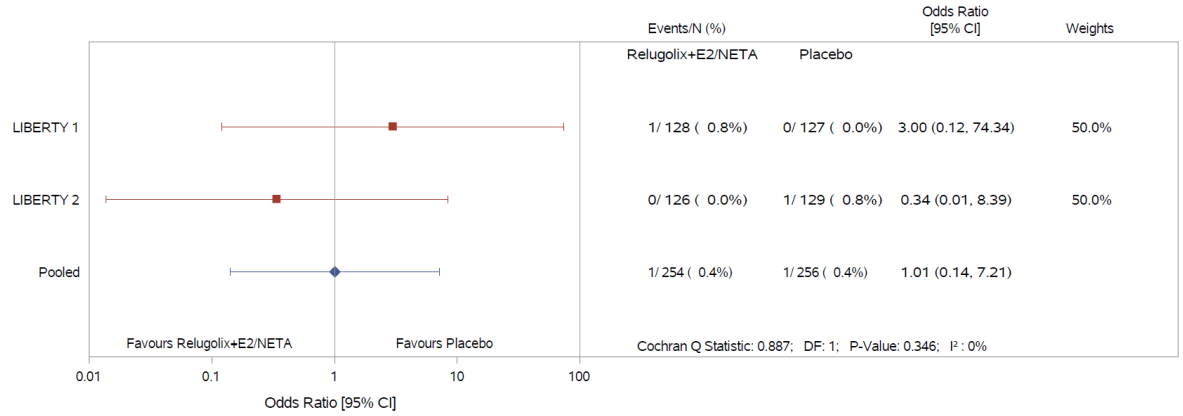
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

SUE zur „Knochengesundheit“

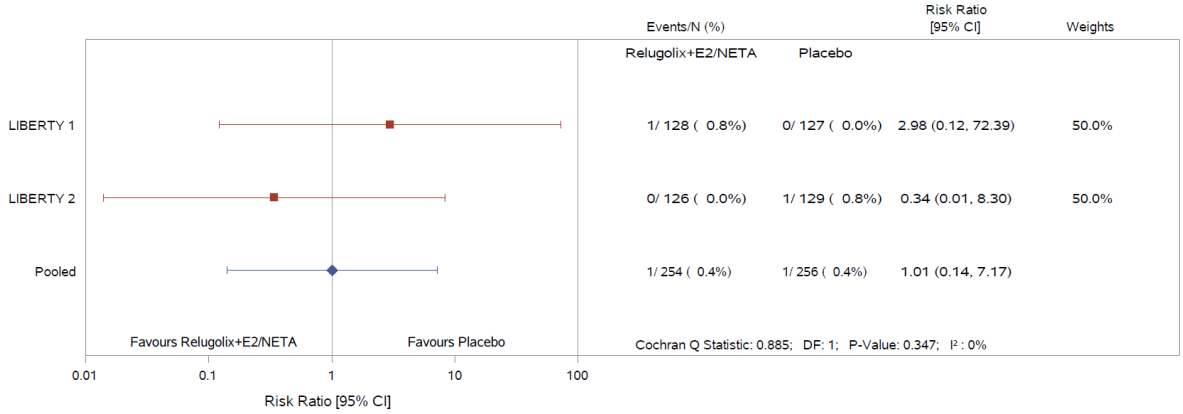
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-99 und in Tabelle 4-171 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für SUE zur Knochengesundheit dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-171, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 1,01 [0,14; 7,17], p = 0,9938). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

a)



b)



c)

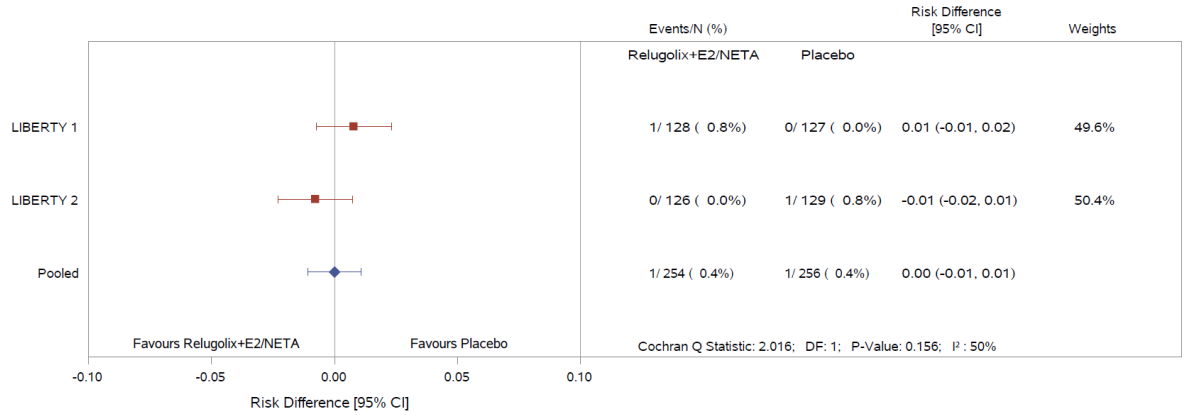


Abbildung 4-99: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zur Knochengesundheit“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.

b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.

c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.

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

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-171: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE zur Knochengesundheit“

Knochengesundheit: Schwerwiegende UE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)	1,01 [0,14; 7,21]	1,01 [0,14; 7,17]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9938
Placebo	256	1 (0,4)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.4.2 Lebererkrankungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Lebererkrankungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

In der nachfolgenden Tabelle 4-172 sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE sowie schwerer UE (CTCAE ≥ 3) zu Lebererkrankungen aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt. Es traten weder in LIBERTY 1 noch in LIBERTY 2 schwerwiegende UE zu Lebererkrankungen auf.

In der Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurden bei 2,3 % bzw. 1,6 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zur Lebererkrankung dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat jeweils bei 0,8 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ein solches UE auf. Somit traten diese UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig und sehr selten auf. In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 2,98 [0,31; 28,24], p = 0,6220 bzw. 2,05 [0,19; 22,30], p = 0,6191).

Ein schweres UE (CTCAE ≥ 3) zu Lebererkrankungen trat lediglich bei einer Patientin in LIBERTY 2 unter der Relugolix-Kombinationstherapie auf. In LIBERTY 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo (RR [95 %-KI]: 3,07 [0,13; 74,68], p = 0,4941).

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Lebererkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Lebererkrankungen: UE, unabhängig vom Schweregrad						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	3 (2,3)	3,02 [0,31; 29,47]	2,98 [0,31; 28,24]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,6220
Placebo	127	1 (0,8)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	2 (1,6)	2,06 [0,18; 23,06]	2,05 [0,19; 22,30]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6191
Placebo	129	1 (0,8)				
Lebererkrankungen: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	1 (0,8)	3,10 [0,12; 76,71]	3,07 [0,13; 74,68]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4941
Placebo	129	0				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

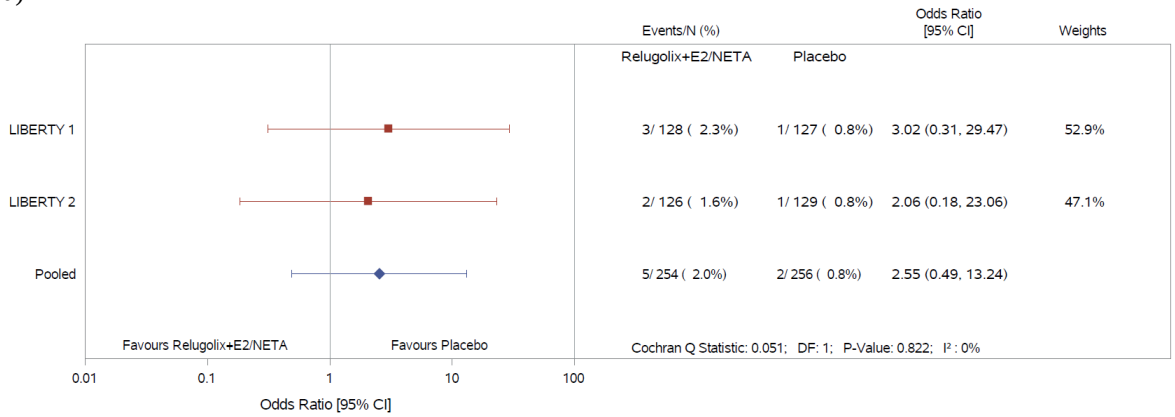
Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Lebererkrankungen“

Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zu „Lebererkrankungen“

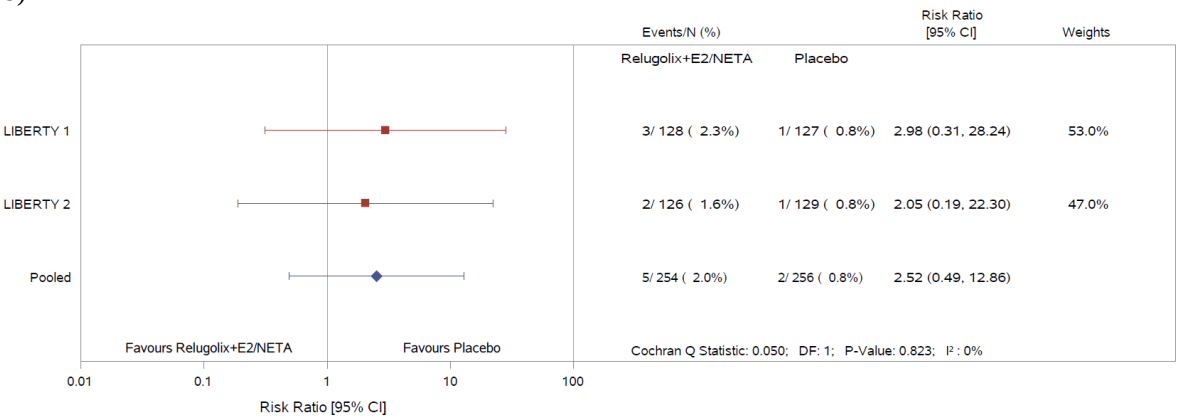
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-100 und in Tabelle 4-173 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-173 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 2,52 [0,49; 12,86], p = 0,2513). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

a)



b)



c)

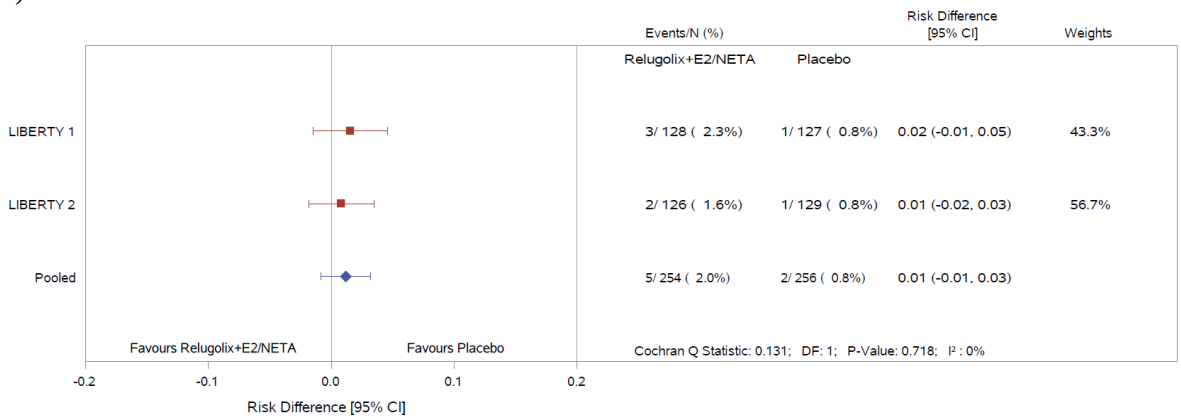


Abbildung 4-100: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-173: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Lebererkrankungen“

Lebererkankungen: UE, unabhängig vom Schweregrad						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	5 (2,0)	2,55 [0,49; 13,24]	2,52 [0,49; 12,86]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2513
Placebo	256	2 (0,8)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

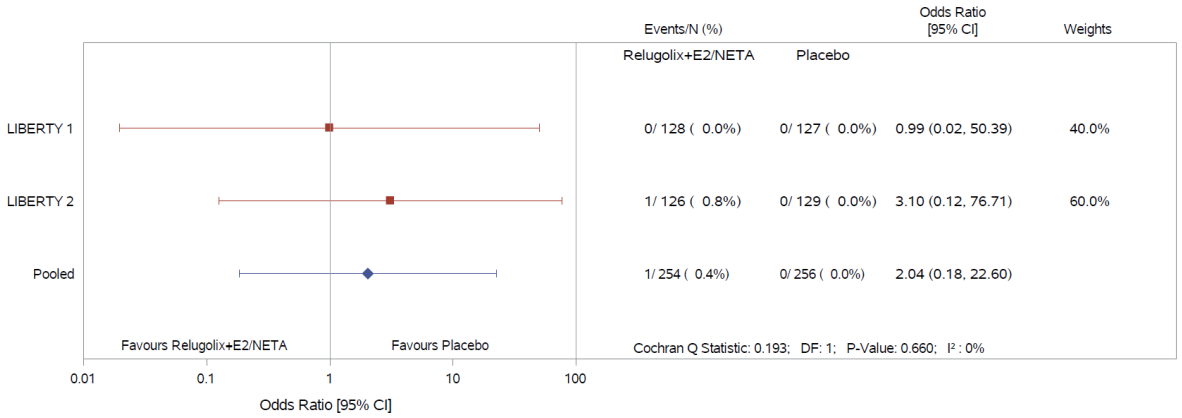
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Schwere UE zu „Lebererkrankungen“

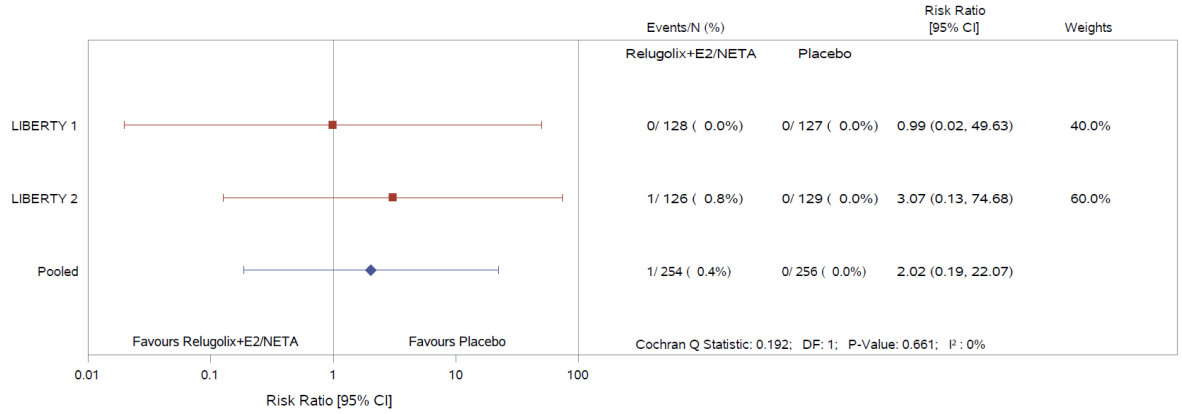
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-101 und in Tabelle 4-174 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere UE zu Lebererkrankungen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-174 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 2,02 [0,19; 22,07], p = 0,5556). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

a)



b)



c)

RD

Abbildung 4-101: Meta-Analyse für „schwere UE zu Lebererkrankungen“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Es traten 0 Ereignisse über die Behandlungsgruppen hinweg in LIBERTY 1 auf.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-174: Meta-Analyse für „schwere UE zu Lebererkrankungen“

Lebererkrankungen: Schwere UE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	1 (0,4)	2,04 [0,18; 22,60]	2,02 [0,19; 22,07]	0,00 [-0,00; 0,01]	0,5556
Placebo	256	0				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.4.3 Stoffwechselstörungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Stoffwechselstörungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

In der nachfolgenden Tabelle 4-175 sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE zu Stoffwechselstörungen aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt. Es traten weder schwere UE (CTCAE ≥ 3) noch SUE zu Stoffwechselstörungen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 auf.

In der Studie LIBERTY 1 traten unter der Relugolix-Kombinationstherapie keine solchen UE auf. In LIBERTY 2 wurde bei 4,0 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zu Stoffwechselstörungen dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat jeweils bei 0,8 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ein solches UE auf. Somit traten diese UE in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig und sehr selten auf. In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,01; 8,04], p = 0,4980 bzw. 5,12 [0,61; 43,20], p = 0,1170).

Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Stoffwechselstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Stoffwechselstörungen: UE, unabhängig vom Schweregrad						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	0	0,33 [0,01; 8,13]	0,33 [0,01; 8,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4980
Placebo	127	1 (0,8)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	5 (4,0)	5,29 [0,61; 45,93]	5,12 [0,61; 43,20]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1170
Placebo	129	1 (0,8)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

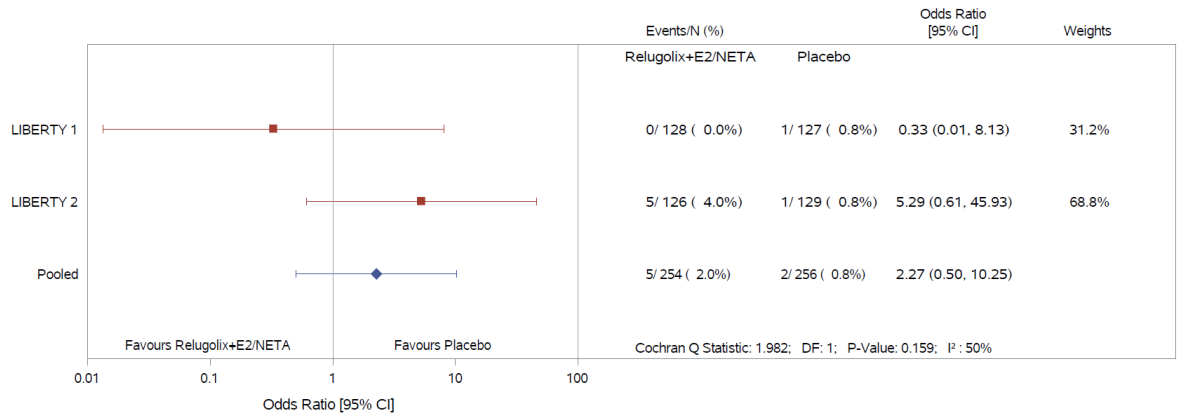
Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad

Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zur „Stoffwechselstörungen“

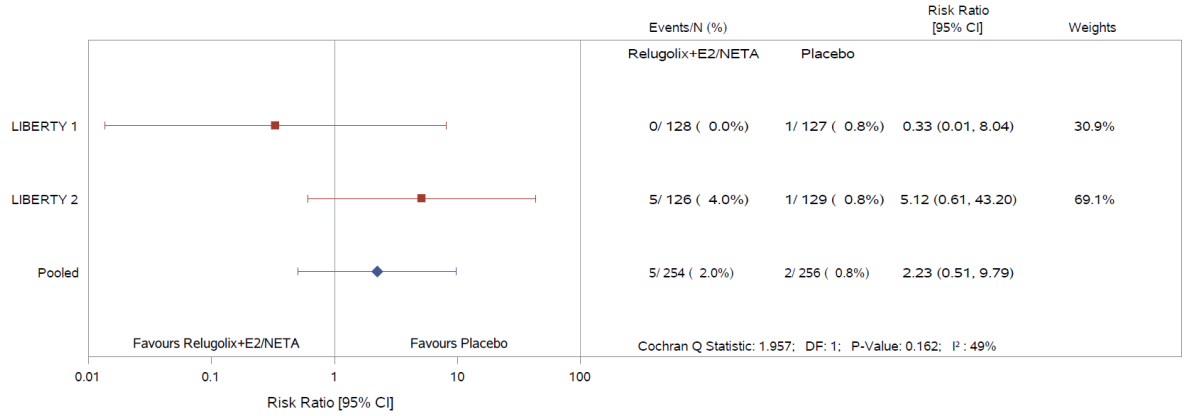
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-102 und in Tabelle 4-176 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE zu Stoffwechselstörungen, unabhängig vom Schweregrad dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 49$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-176 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 2,23 [0,51; 9,79], p = 0,2750). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

a)



b)



c)

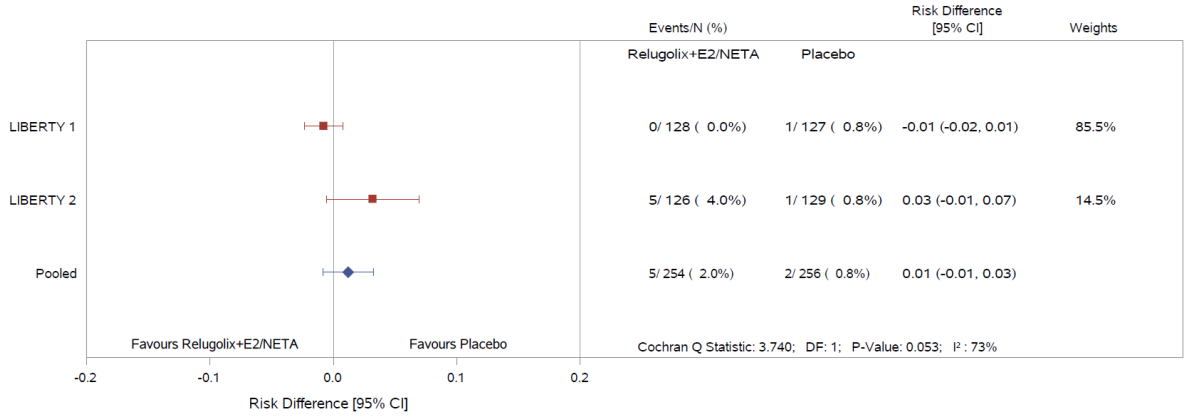


Abbildung 4-102: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stoffwechselstörungen“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-176: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stoffwechselstörungen“

Stoffwechselstörungen: UE, unabhängig vom Schweregrad						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	5 (2,0)	2,27 [0,50; 10,25]	2,23 [0,51; 9,79]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2750
Placebo	256	2 (0,8)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.4.4 Vasomotorische Symptome: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Vasomotorische Symptome: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

In der nachfolgenden Tabelle 4-177 sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE zu vasomotorischen Symptomen aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt. Es traten weder schwere UE (CTCAE ≥ 3) noch SUE zu vasomotorischen Symptomen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 auf.

In der Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde bei 14,8 % bzw. 6,3 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zu vasomotorischen Symptomen dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 9,4 % bzw. bei 3,9 % der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ein UE auf. In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 1,57 [0,80; 3,10], p = 0,2501 bzw. 1,64 [0,55; 4,87], p = 0,4071).

Tabelle 4-177: Ergebnisse für „vasomotorische Symptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Vasomotorische Symptome: UE, unabhängig vom Schweregrad						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	19 (14,8)	1,67 [0,77; 3,60]	1,57 [0,80; 3,10]	0,05 [-0,03; 0,13]	0,2501
Placebo	127	12 (9,4)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	8 (6,3)	1,68 [0,53; 5,29]	1,64 [0,55; 4,87]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,4071
Placebo	129	5 (3,9)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

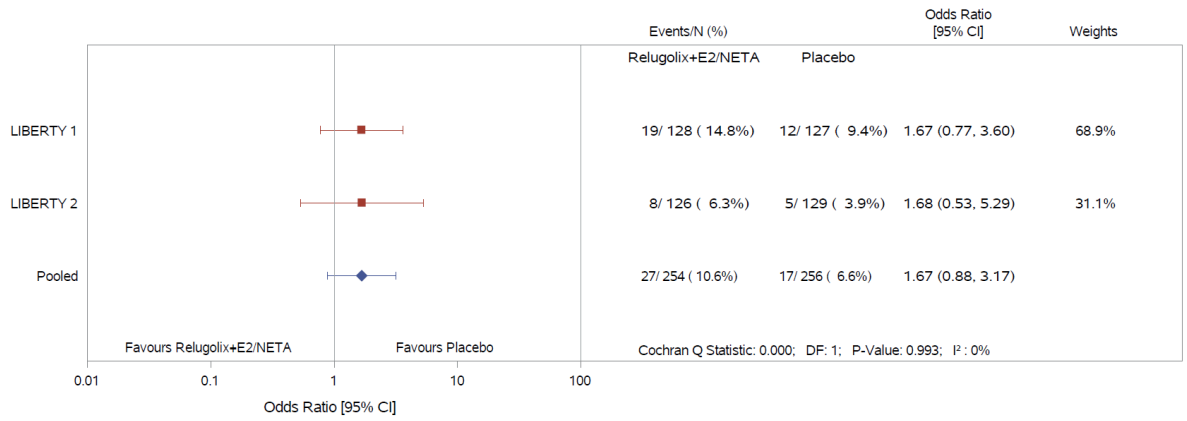
Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad

Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zu „vasomotorischen Symptomen“

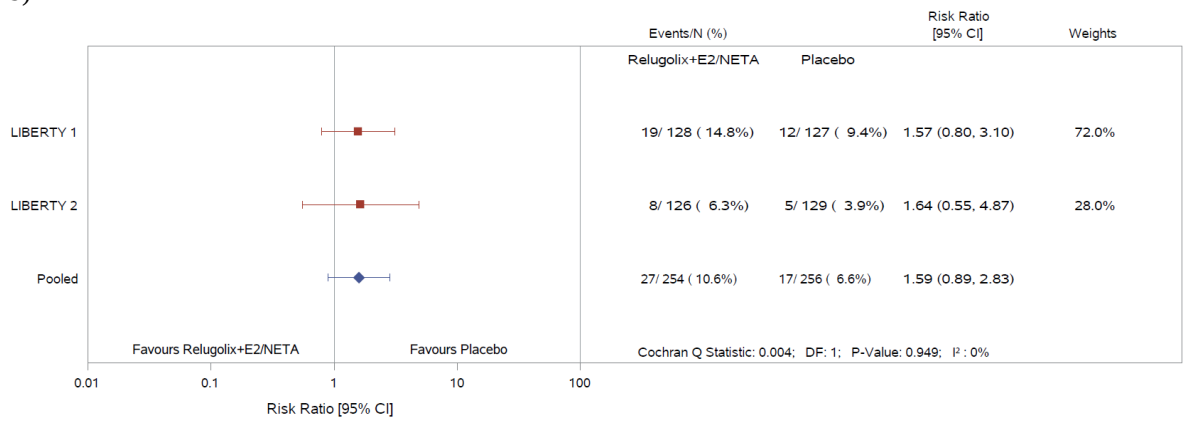
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-103 und in Tabelle 4-178 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-178 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 1,59 [0,89; 2,83], p = 0,1115). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

a)



b)



c)

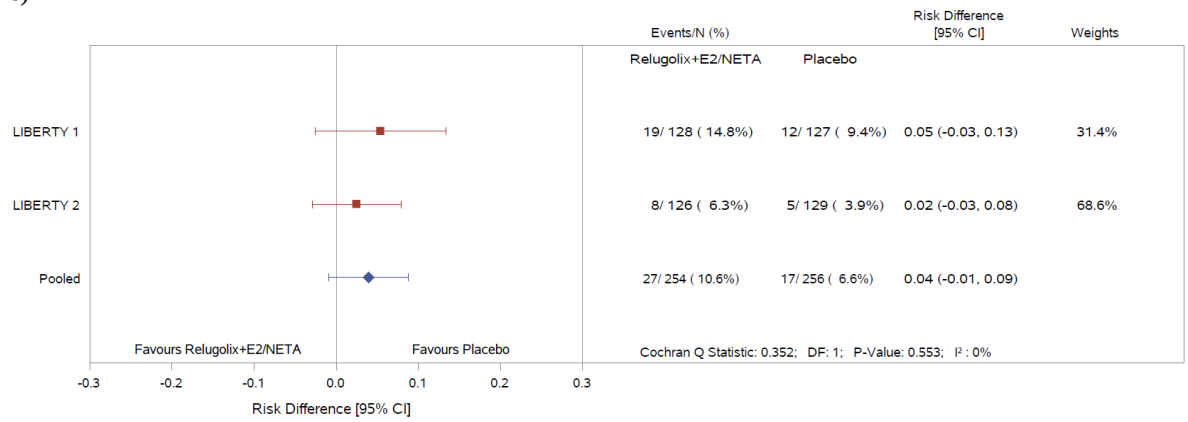


Abbildung 4-103: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-178: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu vasomotorischen Symptomen“

Vasomotorische Symptome: UE, unabhängig vom Schweregrad						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	27 (10,6)	1,67 [0,88; 3,17]	1,59 [0,89; 2,83]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,1115
Placebo	256	17 (6,6)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.4.5 Stimmungsschwankungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Stimmungsschwankungen: Gesamtraten, schwere UE und schwerwiegende UE

In der nachfolgenden Tabelle 4-179 sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtraten jeglicher UE aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt. Es traten weder schwere UE (CTCAE ≥ 3) noch SUE zu Stimmungsschwankungen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 auf.

In der Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde bei 3,1 % bzw. 1,6 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie ein UE zu Stimmungsschwankungen dokumentiert. In der Placebo-Gruppe trat bei 3,1 % in LIBERTY 1 ein solches UE auf, in LIBERTY 2 trat kein solches UE auf. Insgesamt traten diese UE zu Stimmungsschwankungen in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig und selten auf. In LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 0,99 [0,25; 3,88], p > 0,9999 bzw. 5,12 [0,25; 105,56], p = 0,2432).

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Stimmungsschwankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlung	N	n (%)	OR[1] [95 % KI]	RR[2] [95 % KI]	RD[3] [95 % KI]	p-Wert[4]
Stimmungsschwankungen: UE, unabhängig vom Schweregrad						
LIBERTY 1						
Relugolix+E2/NETA	128	4 (3,1)	0,99 [0,24; 4,06]	0,99 [0,25; 3,88]	-0,00 [-0,04; 0,04]	> 0,9999
Placebo	127	4 (3,1)				
LIBERTY 2						
Relugolix+E2/NETA	126	2 (1,6)	5,20 [0,25; 109,41]	5,12 [0,25; 105,56]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,2432
Placebo	129	0				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression berechnet. Das OR wurde nach Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[3] Die RD (95 % KI) wurde nicht stratifiziert berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervalle basieren auf einer Normalverteilungsapproximation.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

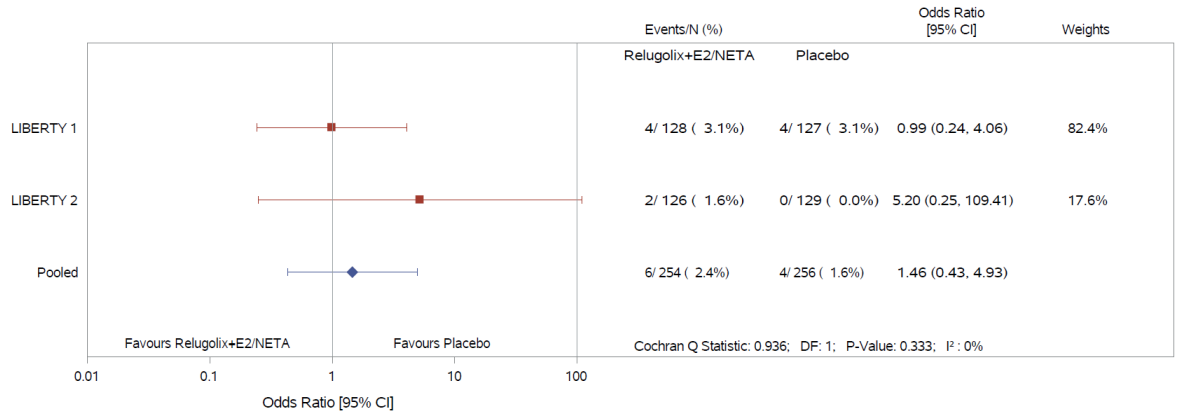
Meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE, differenziert nach Schweregrad

Gesamtraten UE, unabhängig vom Schweregrad, zu „Stimmungsschwankungen“

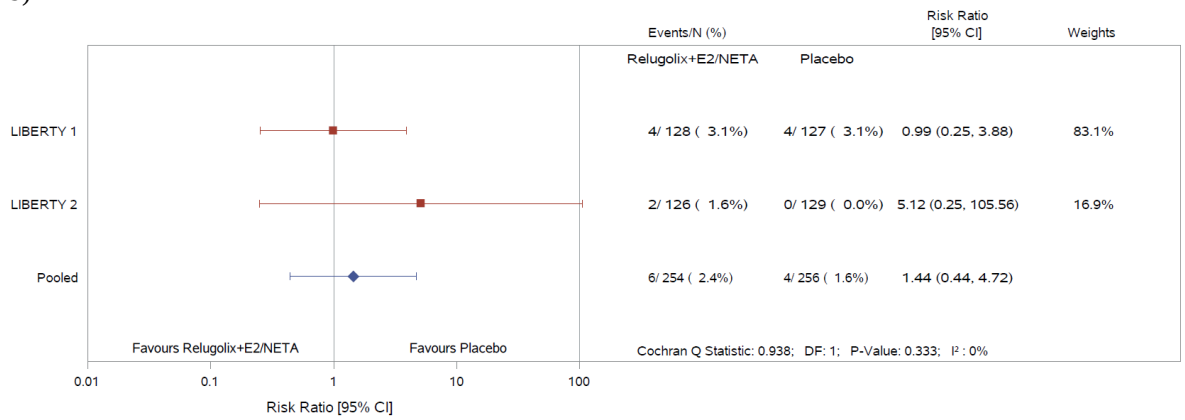
Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse aufgrund ihres identischen Designs geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung sind daher nachfolgend als Forest Plots dargestellt.

In Abbildung 4-104 und in Tabelle 4-180 sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen dargestellt. Zur Beurteilung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt, als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran‘s Q-Test berechnet. Anhand der Heterogenitätstests zeigt sich für die untersuchten Effektschätzer keine Heterogenität ($p > 0,05$; $I^2 = 0$ %), die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist daher sachgerecht. Wie in Tabelle 4-180 dargestellt, ergibt sich in der Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 % KI]: 1,44 [0,44; 4,72], p = 0,5412). Die Meta-Analyse bestätigt somit die Einzelergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der Häufigkeit dieser UE.

a)



b)



c)

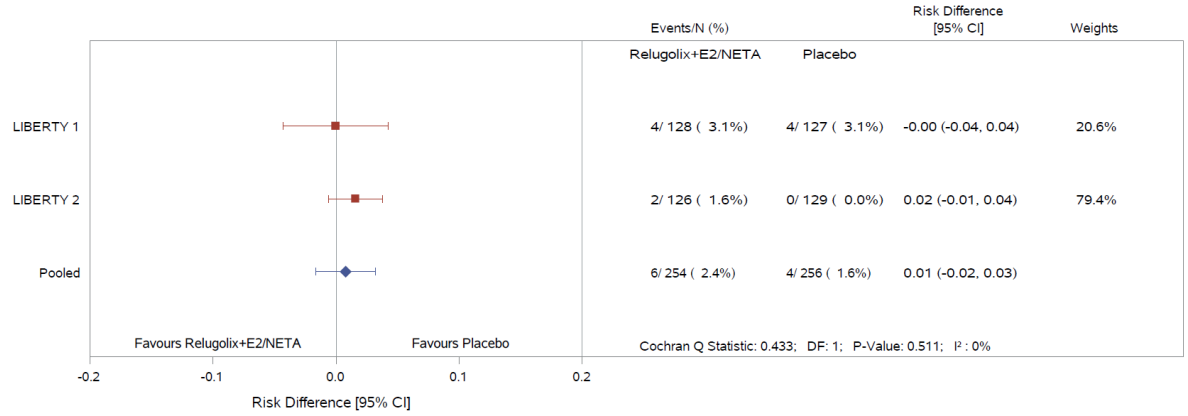


Abbildung 4-104: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen“

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde zusätzlich für Studie als fester Effekte adjustiert.
b) Die Ergebnisse basieren auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie.
c) Die Ergebnisse basieren auf einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie.
Die Referenzgruppe ist Placebo. Eine Kontinuitätskorrektur wurde bei der Schätzung des OR und des RR angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung des RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.

DF: *Degrees of Freedom*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-180: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad, zu Stimmungsschwankungen“

Stimmungsschwankungen: UE, unabhängig vom Schweregrad						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Meta-Analyse						
Relugolix+E2/NETA	254	6 (2,4)	1,46 [0,43; 4,93]	1,44 [0,44; 4,72]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5412
Placebo	256	4 (1,6)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie und Behandlungsarm adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, sind die Ergebnisse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Somit sind die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ebenfalls vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für dieses Dossier wurden die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt, dabei waren alle hier gelisteten Subgruppen abgesehen von der Subgruppe „Region II" präspezifiziert. Region II wurde *post-hoc* ergänzt, um potenzielle Effektmodifikationen zu untersuchen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

- Alter (< 40 Jahre / ≥ 40 Jahre)
- *Body Mass Index* (BMI, kg/m²) (< 30 / ≥ 30)
- Ethnie (schwarz bzw. afroamerikanisch / weiß / asiatisch / andere)
- Ethnizität (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / nicht hispanisch bzw. lateinamerikanisch)
- Region I (Nordamerika / Rest der Welt)
- Region II (Europa / Rest der Welt)
- Krankheitsschwere:
    - Uterusvolumen (< 300 cm^3 / ≥ 300 cm^3)
    - NRS für Schmerzen (< 4 / ≥ 4)
    - MBL-Volumen (< 225 ml / ≥ 225 ml)

Methodik der Subgruppenanalysen

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Subgruppenanalysen für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Meta-Analyse durchgeführt. In den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren Subgruppen-Analysen nur für den primären Endpunkt spezifiziert (Tabelle 4-181). Alle hier genannten Subgruppen wurden für die Subgruppenanalyse berücksichtigt, fehlende Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt (Tabelle 4-181). Den in diesem Abschnitt genannten Kriterien folgend wurden die angegebenen Grenzwerte hinsichtlich der Patientenzahl sowie der Ereignisanzahl auf Ebene der meta-analytischen Zusammenfassung angewendet.

Subgruppenanalysen für die UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE) wurden gemäß den Angaben in diesem Abschnitt nach SOC und PT nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der UE-Gesamtraten nach SOC und PT auf Ebene der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt zeigten.

Tabelle 4-181: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Kategorie Endpunkt	**Alter**	**BMI**	**Ethnie**	**Ethnizität**	**Region I**	**Region II**	**Uterusvolumen**	**NRS**	**MBL-Volumen**
Morbidität									
Normalisierung des MBL-Volumens									
Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben									
	●	●	●	●	●	○	●	●	●
Einzelkomponenten: Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml oder mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reduktion des MBL-Volumens									
Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erreichen einer Amenorrhoe									
Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen									
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)									
	○	○	○	○	○	○	○	-[a]	○
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)									
	○	○	○	○	○	○	○	-[a]	○
Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)									
	○	○	○	○	○	○	○	-[a]	○
Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
UFS-QoL-Fragebogen									
UFS-QoL *Symptom Severity*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UFS-QoL BPD-Skala									
Veränderung des Scores auf der BPD-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UFS-QoL *Concern*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UFS-QoL *Activities*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UFS-QoL *Revised Activities*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala									

UFS-QoL *Energy / Mood*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UFS-QoL *Control*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UFS-QoL *Self-Consciousness*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UFS-QoL *Sexual Function*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UFS-QoL Gesamt-Score									
Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS									
Veränderung des EQ-VAS-Scores									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE									
UE differenziert nach Schweregrad									
UE, unabhängig vom Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, unabhängig vom Schweregrad, auf Ebene der SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE									
SUE – Gesamtraten	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE auf Ebene der SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbrüche aufgrund von UE									
Gesamtraten	○	○	○	○	○	○	○	○	○

UE von besonderem Interesse									
Knochengesundheit									
Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
Lebererkrankungen									
Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
Stoffwechselstörungen									
Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
Vasomotorische Symptome									
Gesamtraten	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Stimmungsschwankungen									
Gesamtraten	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse

○: *Post-hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse

a: *Pain Evaluable Population* wurde definiert als Patientinnen der mITT-Population, die einen maximalen NRS-Score von ≥ 4 zu Baseline aufwiesen. Die Merkmalsausprägung NRS-Score < 4 trat daher in der *Pain Evaluable Population* nicht auf.

n.d.: Subgruppenanalyse den Vorgaben des G-BA entsprechend nicht durchgeführt

Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse *post-hoc* ein Interaktions-p-Wert berechnet. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt ein Test dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert < 0,05 ist. In diesem Fall kann eine Effektmodifikation vorliegen, die Ergebnisse werden nachfolgend in diesem Abschnitt dargestellt (Tabelle 4-182). Dagegen gilt bei einem p-Wert ≥ 0,05 die Effektmodifikation für die entsprechende Subgruppe als nicht belegt, in diesem Fall werden die Subgruppenanalysen in Modul 4 in Anhang 4-G abgelegt.

In Tabelle 4-182 sind die Ergebnisse der Interaktionstests für alle betrachteten Subgruppen aufgeführt. Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen sollte bedacht werden, dass aufgrund der hohen Anzahl an *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen das Problem des multiplen Testens auftritt und es infolgedessen zu einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) kommt. So wurden in diesem Dossier, wie aus Tabelle 4-182 hervorgeht, bis zu 360 Tests auf Interaktion berechnet. Insgesamt weisen 41 dieser Tests einen p-Wert < 0,05 auf.

Außerdem sollte bei der Interpretation der Resultate von Subgruppenanalysen als weitere Einschränkung bedacht werden, dass innerhalb der Subgruppen die Fallzahlen teilweise sehr niedrig sind.

Aufgrund dieser genannten Limitationen ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte insgesamt als eher gering einzustufen. Daher wird die Gesamtpopulation der Meta-Analyse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-182 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2

Kategorie Endpunkt	**Alter**	**BMI**	**Ethnie**	**Ethnizität**	**Region I**	**Region II**	**Uterusvolumen**	**NRS**	**MBL-Volumen**
Morbidität									
Normalisierung des MBL-Volumens									
Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben									
	0,8240	0,9472	0,7256	0,3978	0,2206	0,2230	0,2301	0,0624	0,2364
Einzelkomponenten: Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben									
	0,4228	0,9218	0,9098	0,6571	0,4207	0,2584	0,8941	0,3690	0,6857
Einzelkomponenten: Anteil der Patientinnen, die mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben									
	0,4227	0,7574	0,6891	0,3090	0,2228	0,2758	0,9084	0,2166	0,2052
Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und einer ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert									
	0,5637	0,9427	0,3133	0,4567	0,8704	0,3017	0,2992	0,3801	0,4979
Zeit bis zum Erreichen eines dauerhaften Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)									
	0,9437	0,7654	0,8958	0,0961	0,3368	0,4957	0,9852	0,1846	0,6548
Reduktion des MBL-Volumens									
Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens									
	0,5150	0,7574	0,3034	0,2274	0,3875	0,8779	0,7807	**0,0334**	0,0987
Erreichen einer Amenorrhoe									
Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe									
	0,6522	**0,0322**	0,1785	0,7881	**0,0086**	**0,0172**	0,0529	0,2090	**0,0405**

Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe									
	0,2092	**0,0378**	0,1124	0,9023	**0,0185**	**0,0450**	0,1249	0,9444	0,3595
Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe									
	0,6222	0,0541	0,4940	0,7647	0,9804	0,9774	0,1175	0,2069	0,0524
Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen									
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)									
	0,3004	0,8793	**0,0132**	0,1568	0,0792	0,1533	0,2348	-[a]	0,2683
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)									
	0,1000	0,3016	0,0585	0,3710	0,4299	0,5214	0,1564	0,1750	0,3270
Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)									
	0,0023	0,6956	**0,0003**	**0,0083**	**0,0027**	**0,0175**	0,5652	-[a]	0,8056
Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (*Pain Evaluable Population*)“									
	0,0101	0,4447	0,0721	**0,0409**	**0,0017**	**0,0218**	0,4262	-[a]	0,7030
Reduktion des maximalen NRS-Scores, aufgeschlüsselt nach Visite (mITT)“									
	0,0395	0,9600	0,7433	**0,0464**	0,3416	0,5407	0,3477	**0,0048**	0,7124
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
UFS-QoL-Fragebogen									
UFS-QoL *Symptom Severity*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala									
	0,6757	0,3340	0,2623	0,6302	0,5357	0,7457	**0,0096**	0,8917	**0,0291**
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala									
	0,4053	0,4485	0,3386	0,6550	**0,0002**	**0,0010**	0,0811	0,4973	0,2927
UFS-QoL BPD-Skala									
Veränderung des Scores auf der BPD-Skala									
	0,5154	0,4472	0,6021	0,2959	0,3571	0,3977	**0,0072**	0,5391	0,2644
Anteil der Patientinnen mit einer Red uktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala									
	0,4272	0,4636	0,7511	0,3280	**0,0175**	**0,0293**	0,3066	0,4342	0,6577
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala									
	0,4825	0,4493	0,8270	0,1686	**0,0267**	**0,0245**	0,2932	0,6087	0,6933
UFS-QoL *Concern*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala									
	0,3884	0,2020	0,5267	0,2215	0,1623	0,4861	0,0571	0,6406	0,7469
UFS-QoL *Activities*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala									
	0,7023	0,5441	0,4664	0,1916	0,3797	0,4387	0,2715	0,8751	0,3622

Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala									
	0,1959	0,6053	0,5608	0,5159	**0,0120**	**0,0091**	0,5461	0,2996	0,5017
UFS-QoL *Revised Activities*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala									
	0,8060	0,5011	0,4707	0,2659	0,4455	0,5424	0,1623	0,9958	0,5378
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala									
	0,2219	0,8510	0,7741	0,7583	**0,0293**	**0,0380**	0,4295	0,4487	0,6566
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala									
	0,1060	0,5775	0,5076	0,6369	**0,0166**	**0,0148**	0,5022	0,3958	0,5495
UFS-QoL *Energy / Mood*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala									
	0,3258	0,1641	0,3797	0,7017	0,8839	0,7385	0,9739	0,2633	0,2030
UFS-QoL *Control*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala									
	0,6073	0,1502	0,4145	0,3960	0,7457	0,9831	0,8978	0,5478	0,1136
UFS-QoL *Self-Consciousness*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala									
	0,7359	0,0701	0,4194	0,9595	**0,0196**	0,0966	**0,0340**	0,5911	0,6767
UFS-QoL *Sexual Function*-Skala									
Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala									
	0,5058	0,3685	0,6821	0,1014	0,9027	0,5888	0,7147	0,5766	0,4719
UFS-QoL Gesamt-Score									
Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores									
	0,6035	0,1670	0,5261	0,3068	0,3644	0,5748	0,3027	0,6522	0,3812
EQ-5D-5L VAS									
Veränderung des EQ-VAS-Scores									
	0,6313	0,2411	0,3229	0,9880	0,3039	0,8325	0,2350	0,9771	0,1921
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores									
	0,2052	0,3705	0,9449	0,7042	0,5420	0,9271	0,8635	0,7986	0,2098
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores									
	0,3101	0,1571	0,9207	0,9927	0,8356	0,9946	0,8886	0,9526	0,1318
UE									
UE differenziert nach Schweregrad									
UE, unabhängig vom Schweregrad	0,9823	0,9581	0,9226	0,6847	0,8582	0,2717	0,3036	0,6386	0,6063
SOC „Psychiatrische Erkrankungen	0,9199	**0,0144**	0,8434	0,5974	0,1406	0,2489	0,5937	0,8801	0,7608

SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“	0,4813	**0,0450**	0,9328	0,1715	0,6509	0,8476	0,5994	0,5176	0,6070
Schwere UE	0,4232	0,2576	0,8567	0,7909	**0,0187**	0,1007	0,3686	0,2492	0,8645
SUE									
SUE – Gesamtraten	0,9649	0,3110	k,A	0,6238	k,A,	0,7899	k,A	0,7704	0,5605
Therapieabbrüche aufgrund von UE									
Gesamtraten	0,9122	0,8912	0,8449	0,4302	0,1686	0,1784	0,0531	0,2308	0,3931
UE von besonderem Interesse									
Knochengesundheit									
Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
Lebererkrankungen									
Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
Stoffwechselstörungen									
Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
Vasomotorische Symptome									
Gesamtraten	0,5783	0,5275	0,7867	0,7981	0,7703	0,5094	0,4164	0,8544	0,2804
Schwere UE	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.								
SUE	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.								
Stimmungsschwankungen									
Gesamtraten	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in jeder Subgruppe der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.								
Schwere UE	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.								
SUE	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.								

k.A.: keine Angabe.

a: *Pain Evaluable Population* wurde definiert als Patientinnen der mITT-Population, die einen maximalen NRS-Score von ≥ 4 zu Baseline aufwiesen. Die Merkmalsausprägung NRS-Score < 4 trat daher in der *Pain Evaluable Population* nicht auf.

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nachfolgend werden alle Subgruppenanalysen mit einem statistisch signifikanten Interaktionsterm (Interaktions-p-Wert < 0,05) auf Ebene der Meta-Analyse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 dargestellt. Alle weiteren Subgruppenanalyse mit einem nicht signifikanten Interaktionsterm wurden in Anhang 4-G abgelegt.

4.3.1.3.2.1.1 Reduktion des MBL-Volumens

4.3.1.3.2.1.1.1 Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens

Für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens“ zeigt die Subgruppe „NRS-Score“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Prozentuale Reduktion des MBL Volumens“ nach NRS-Score (< 4 / ≥4) zeigt, dass die beiden Effektschätzer gleichgerichtet sind. Es besteht ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den NRS-Score ausgegangen.

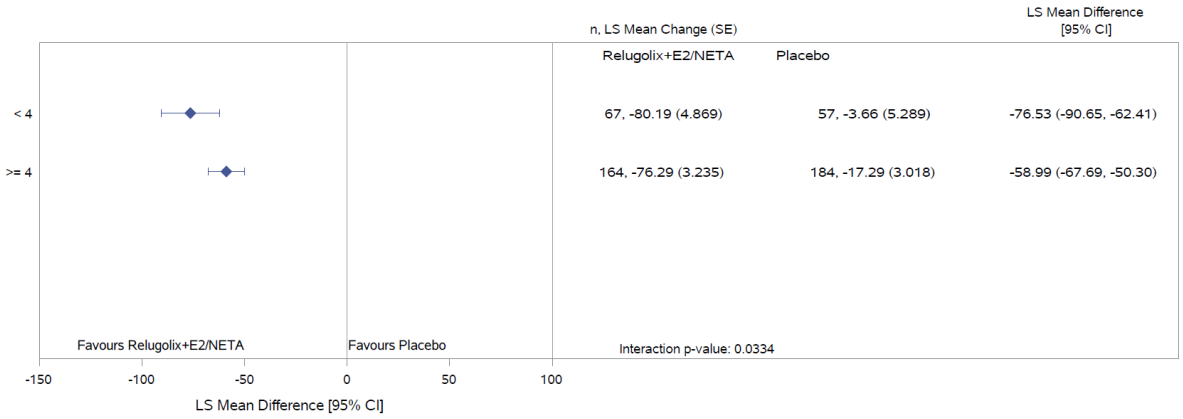


Abbildung 4-105: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“ – NRS-Score

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo.
CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Gesamteffekt							
NRS-Score < 4							
Relugolix+E2/NETA	73	Woche 0	73 (100,0)	247,5 (154,89)	-80,19 (4,869)	-76,53 [-90,65; -62,41] < 0,0001	-1,37 [-1,76; -0,98]
		Gesamt	67 (91,8)	49,6 (94,54)			
Placebo	62	Woche 0	62 (100,0)	229,6 (153,73)	-3,66 (5,289)		
		Gesamt	57 (91,9)	212,9 (161,46)			
NRS ≥ 4							
Relugolix+E2/NETA	177	Woche 0	177 (100,0)	241,7 (194,80)	-76,29 (3,235)	-58,99 [-67,69; -50,30] < 0,0001	-1,06 [-1,28; -0,84]
		Gesamt	164 (92,7)	56,6 (114,90)			
Placebo	190	Woche 0	190 (100,0)	211,3 (118,70)	-17,29 (3,018)		
		Gesamt	184 (96,8)	163,1 (110,79)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten. MW (SD) wurden basierend auf den mittleren beobachteten Werten über alle post-Baseline Visiten jeder Patientin berechnet. Patientinnen mit einer bestätigten Amenorrhoe wurde ein Wert von 0 ml zugeordnet

[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.

Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

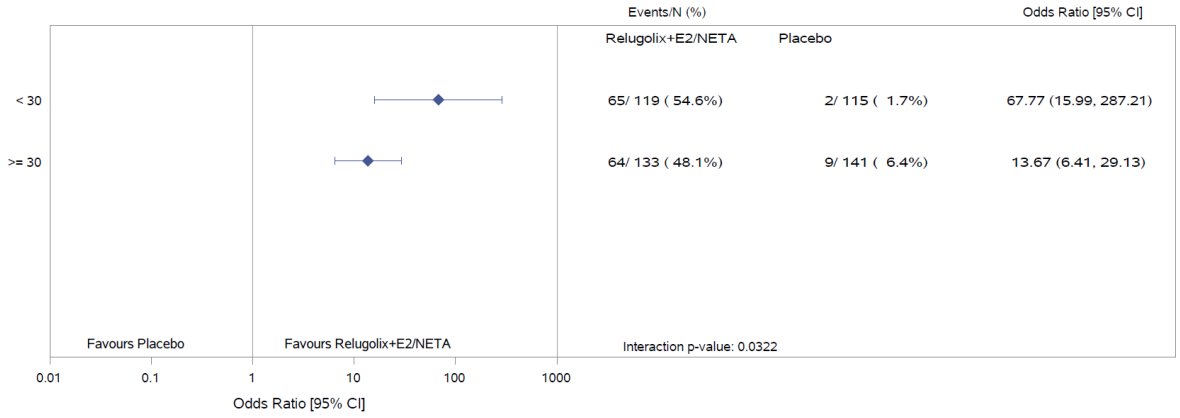
4.3.1.3.2.1.2 Erreichen einer Amenorrhoe

4.3.1.3.2.1.2.1 Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe

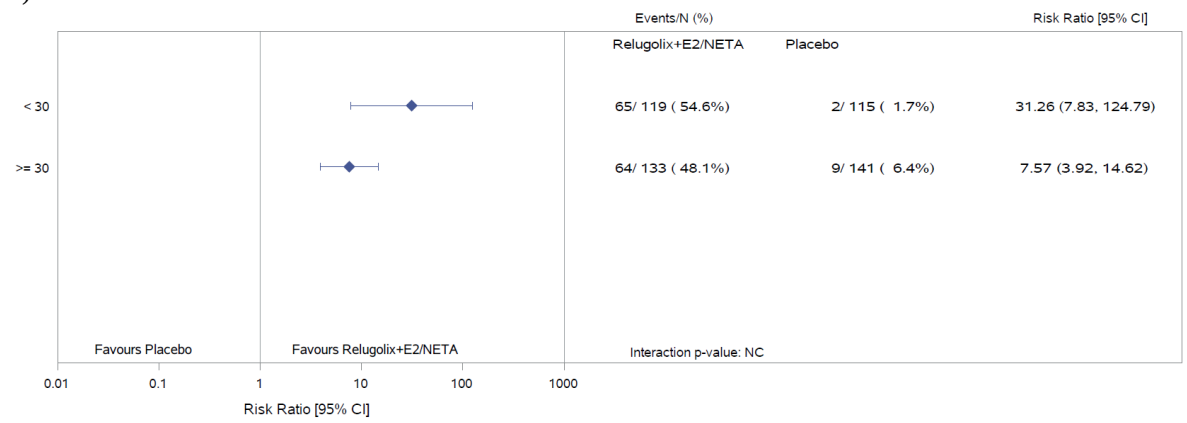
Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe“ zeigen die Subgruppen „BMI“, „Region I“, „Region II“ und „MBL-Volumen“ jeweils einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt.

Alle hier dargestellten Subgruppenanalysen des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe“ nach „BMI“, „Region I“, „Region II“ und „MBL-Volumen“ zeigen jeweils, dass die Effektschätzer der jeweiligen Merkmalsausprägung gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Dies entspricht dem Ergebnis in der Gesamtpopulation. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI, die Region I, die Region II oder das MBL-Volumen ausgegangen.

a)



b)



c)

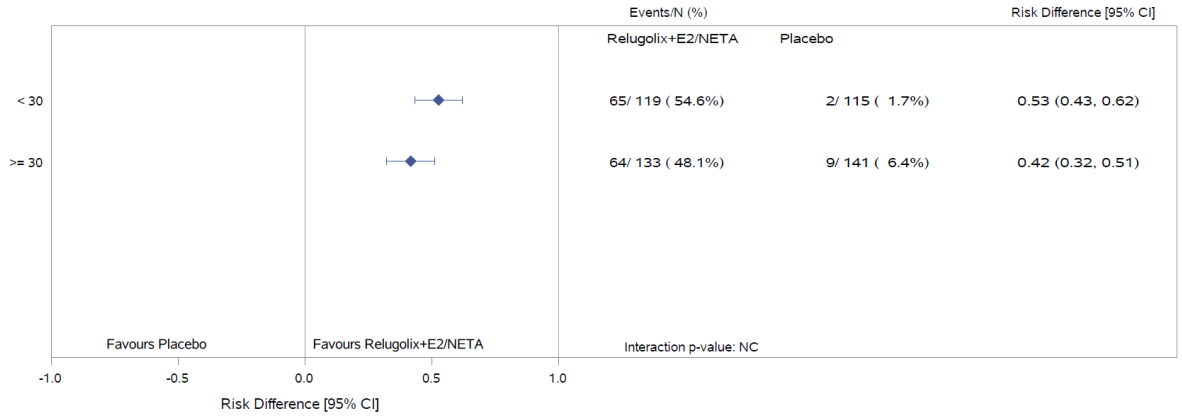
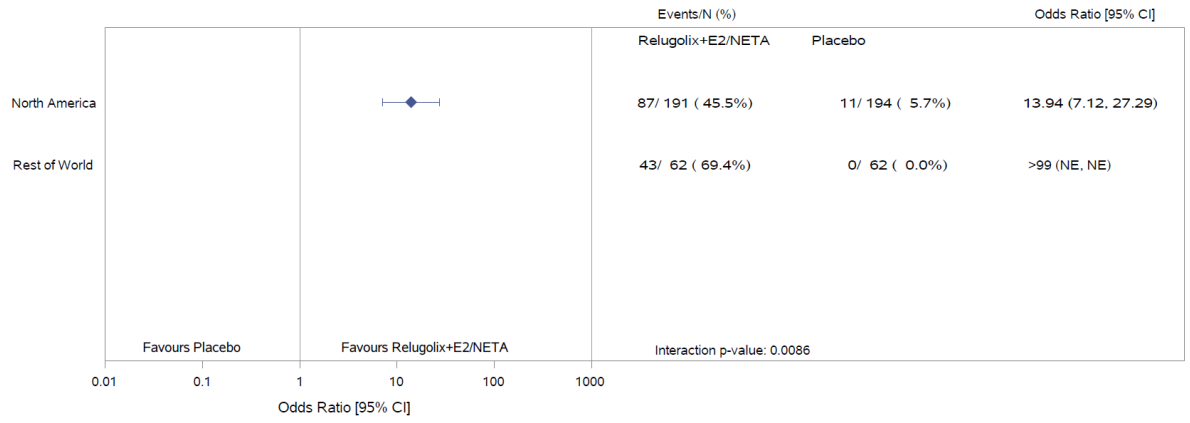


Abbildung 4-106: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ – BMI

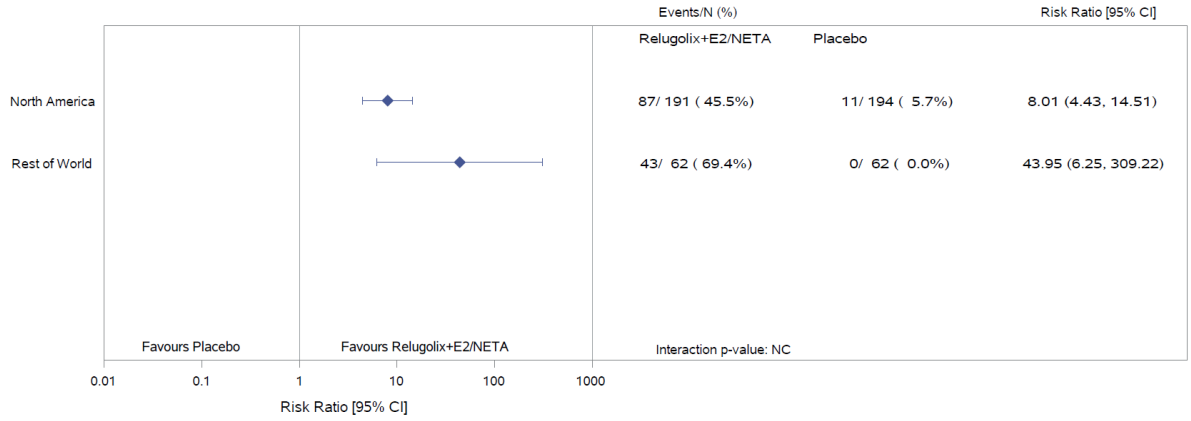
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

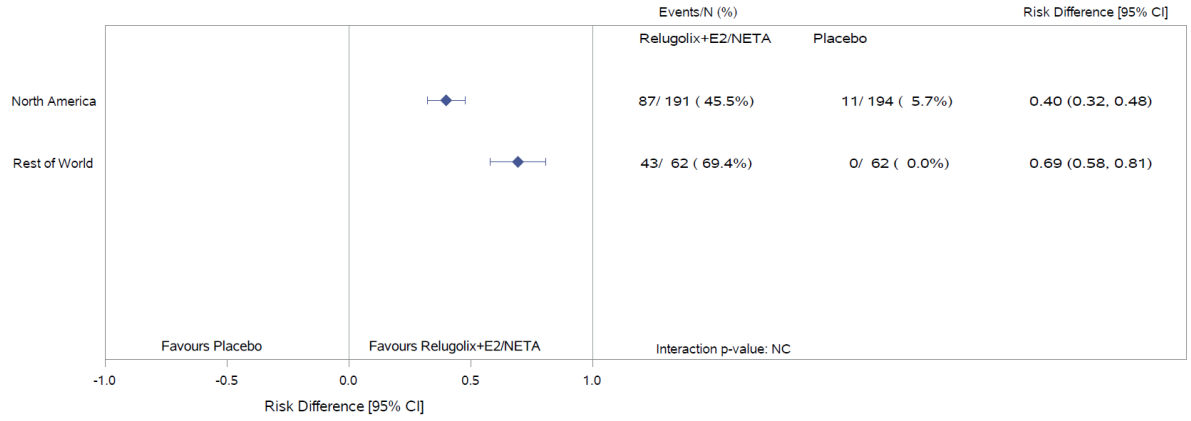
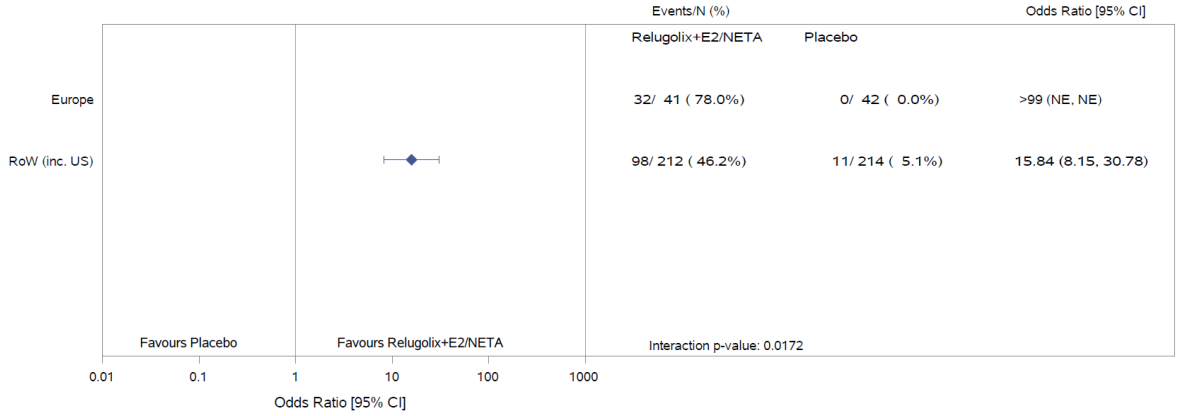


Abbildung 4-107: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ – Region I

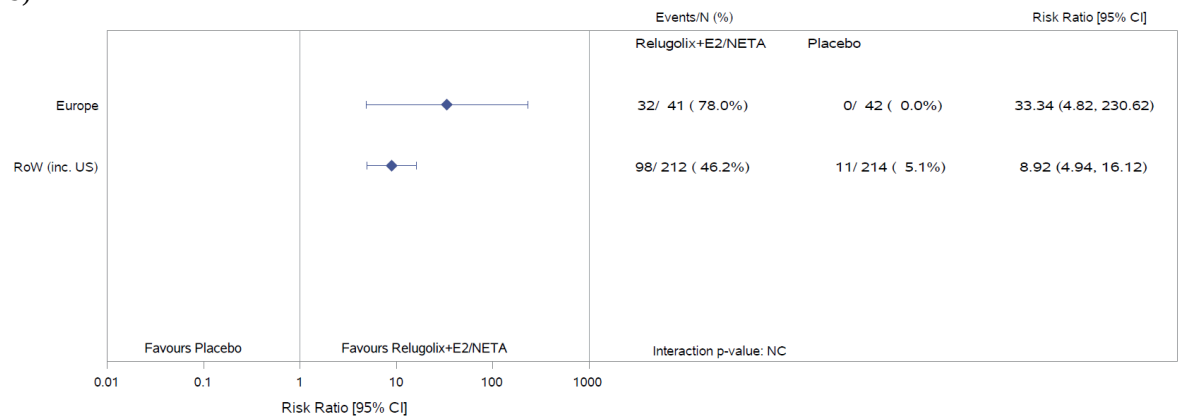
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

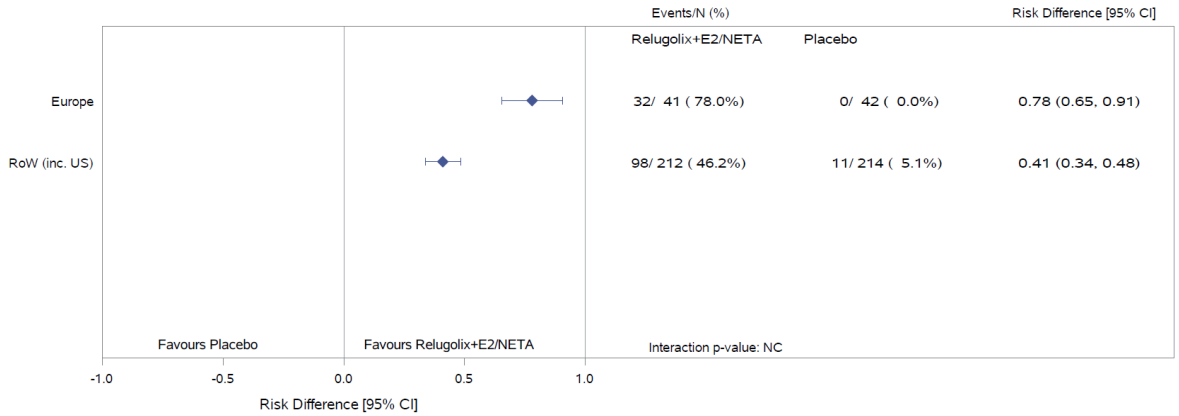
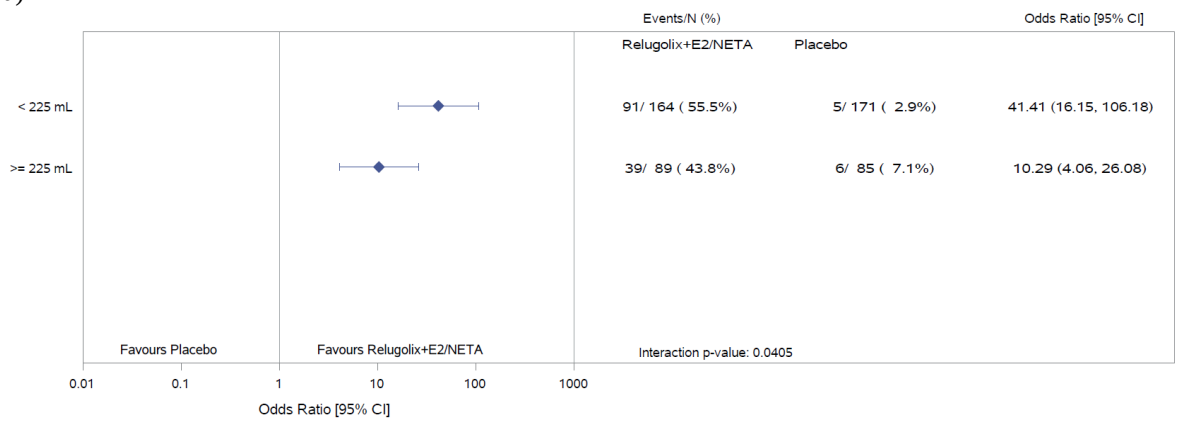


Abbildung 4-108: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ – Region II

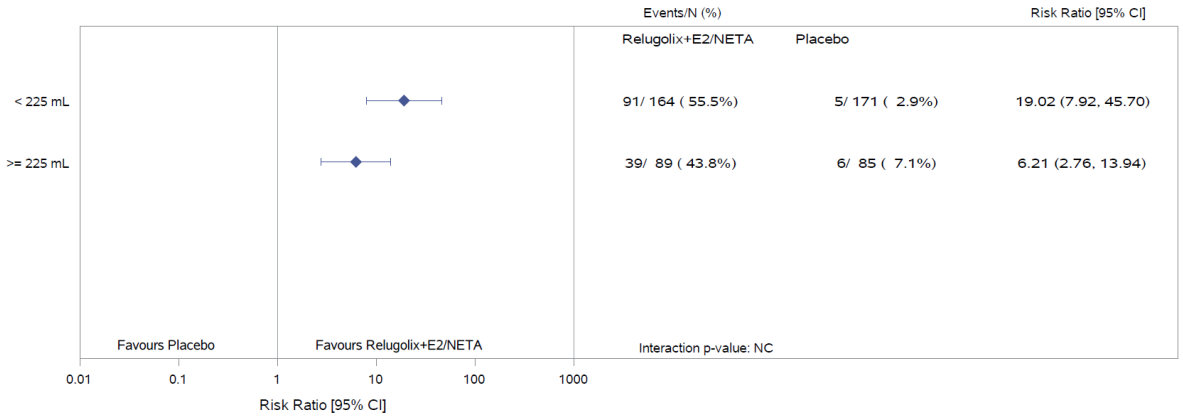
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

a)



b)



c)

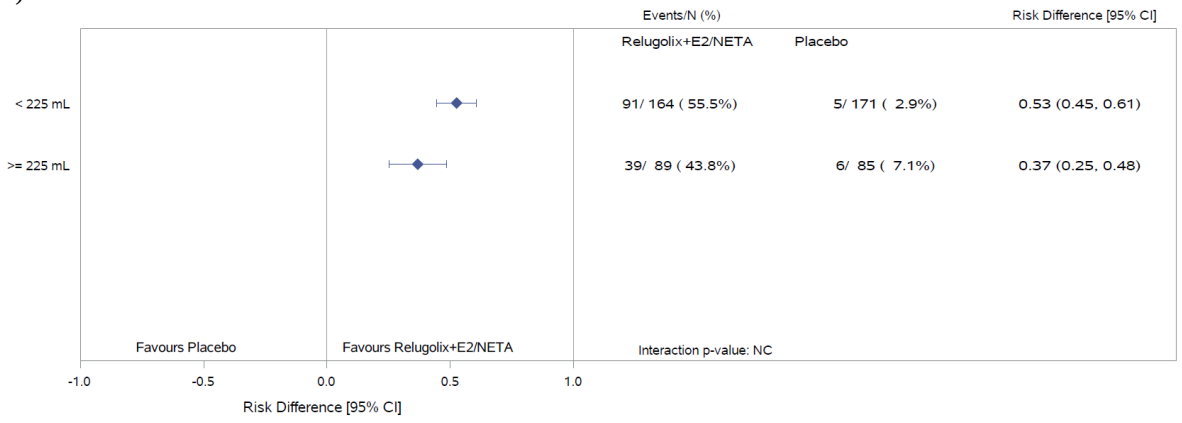


Abbildung 4-109: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ – MBL-Volumen

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

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

Tabelle 4-184: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen, die eine Amenorrhoe in den letzten 35 Behandlungstagen erreicht haben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
BMI						
< 30 kg/m²						
Relugolix+E2/NETA	119	65 (54,6)	67,77 [15,99; 287,21]	31,26 [7,83; 124,79]	0,53 [0,43; 0,62]	< 0,0001
Placebo	115	2 (1,7)				
≥ 30 kg/m²						
Relugolix+E2/NETA	133	64 (48,1)	13,67 [6,41; 29,13]	7,57 [3,92; 14,62]	0,42 [0,32; 0,51]	< 0,0001
Placebo	141	9 (6,4)				
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	191	87 (45,5)	13,94 [7,12; 27,29]	8,01 [4,43; 14,51]	0,40 [0,32; 0,48]	< 0.0001
Placebo	194	11 (5,7)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	62	43 (69,4)	>99 [NE; NE]	43,95 [6,25; 309,22]	0,69 [0,58; 0,81]	< 0,0001
Placebo	62	0				
Region II						
Europa						
Relugolix+E2/NETA	41	32 (78,0)	>99 [NE; NE]	33,34 [4,82; 230,62]	0,78 [0,65; 0,91]	< 0,0001
Placebo	42	0				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	212	98 (46,2)	15,84 [8,15; 30,78]	8,92 [4,94; 16,12]	0,41 [0,34; 0,48]	< 0,0001
Placebo	214	11 (5,1)				
MBL-Volumen						
< 225 ml						
Relugolix+E2/NETA	164	91 (55,5)	41,41 [16,15; 106,18]	19,02 [7,92; 45,70]	0,53 [0,45; 0,61]	< 0,0001
Placebo	171	5 (2,9)				
≥ 225 ml						
Relugolix+E2/NETA	89	39 (43,8)	10,29 [4,06; 26,08]	6,21 [2,76; 13,94]	0,37 [0,25; 0,48]	< 0,0001
Placebo	85	6 (7,1)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.2.1.2.2 Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ zeigen die Subgruppen „BMI“, „Region I“ und „Region II“ jeweils einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt.

Alle hier dargestellten Subgruppenanalysen des Endpunkts „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ nach „BMI“, „Region I“ und „Region II“ zeigen jeweils, dass die Effektschätzer der jeweiligen Merkmalsausprägung gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Dies entspricht dem Ergebnis für diesen Endpunkt in der Gesamtpopulation. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI, die Region I oder Region II ausgegangen.

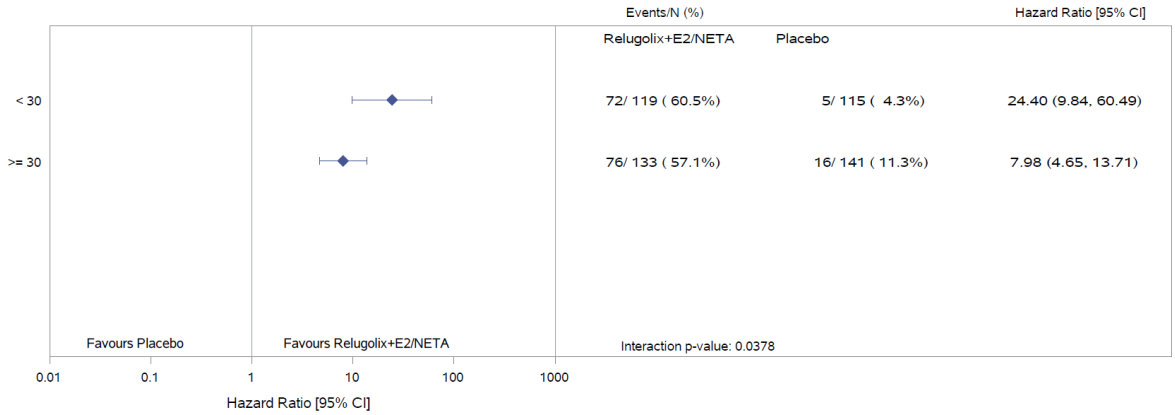
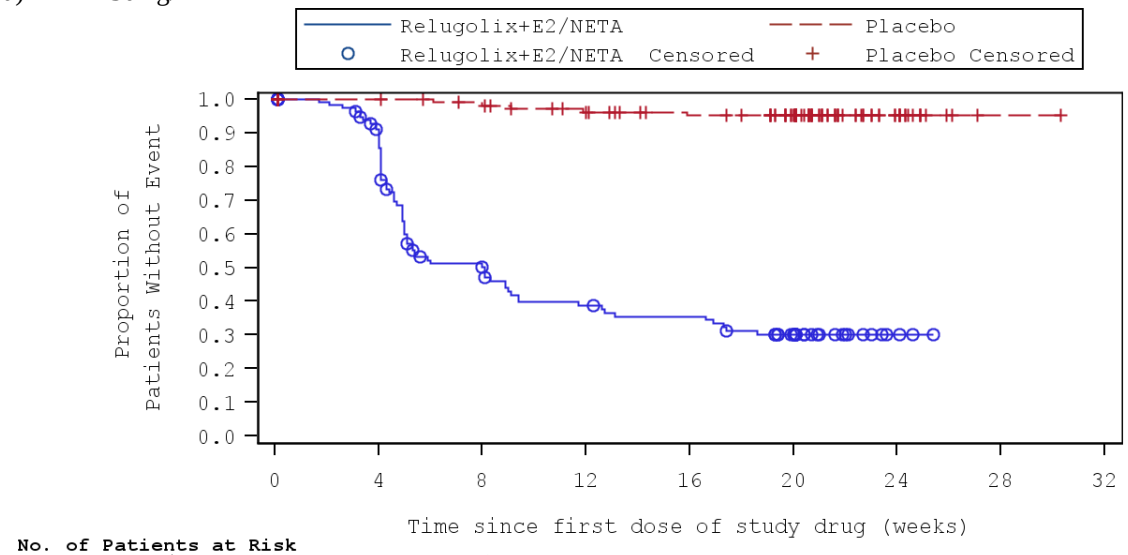


Abbildung 4-110: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – BMI

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells stratifiziert nach Studie und mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo.
HR: *Hazard Ratio*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N

a) BMI < 30 kg/m²



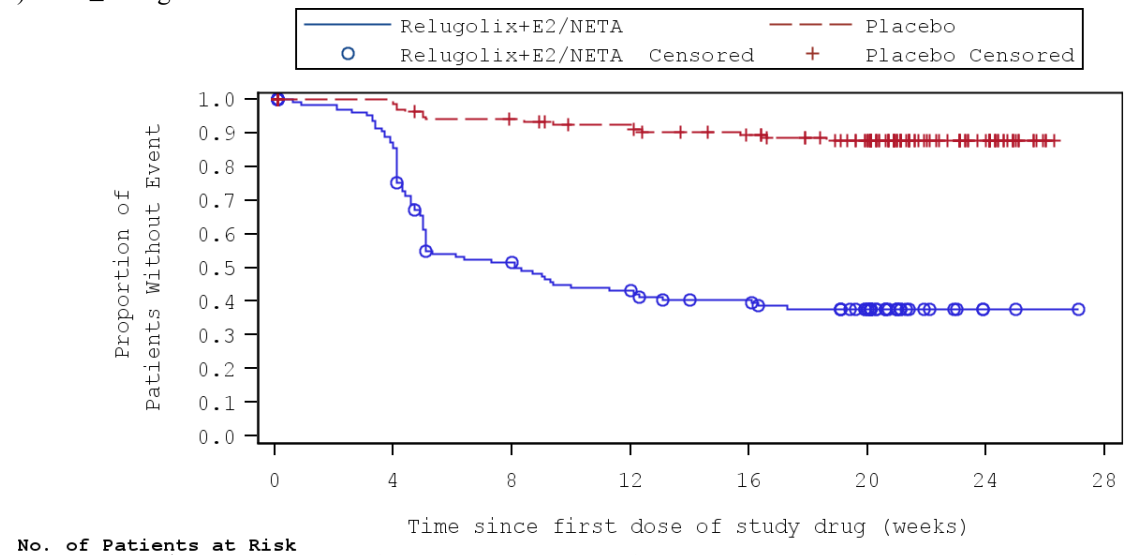
No. of Patients at Risk

Relugolix+E2/NETA	119	98	51	37	33	22	3	0	0
Placebo	115	109	105	97	89	75	16	1	0

Relugolix+E2/NETA vs Placebo
Hazard Ratio (95% CI): 24.40 (9.84, 60.49)
P-value: <.0001
Treatment*subgroup p-value: 0.0378

Relugolix+E2/NETA Median (95% CI): 8.1 (5.1, 9.4)
Placebo Median (95% CI): NR (NE, NE)

b) BMI ≥ 30 kg/m²



No. of Patients at Risk

Relugolix+E2/NETA	133	109	62	51	44	32	2	0
Placebo	141	134	124	119	110	95	29	0

Relugolix+E2/NETA vs Placebo
Hazard Ratio (95% CI): 7.98 (4.65, 13.71)
P-value: <.0001
Treatment*subgroup p-value: 0.0378

Relugolix+E2/NETA Median (95% CI): 8.1 (5.1, 12.3)
Placebo Median (95% CI): NR (NE, NE)

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Plots der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – BMI

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells stratifiziert nach Studie und mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test, stratifiziert nach Studie, berechnet.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; HR: *Hazard Ratio*

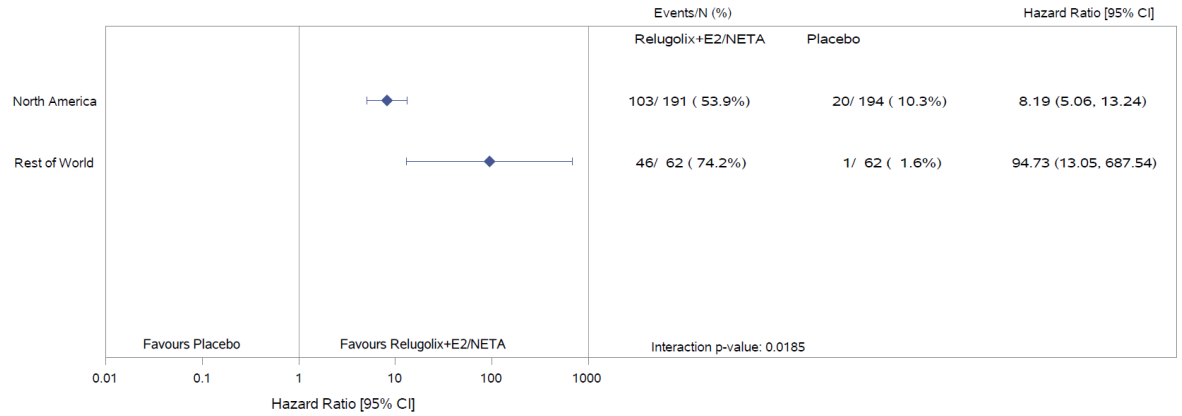
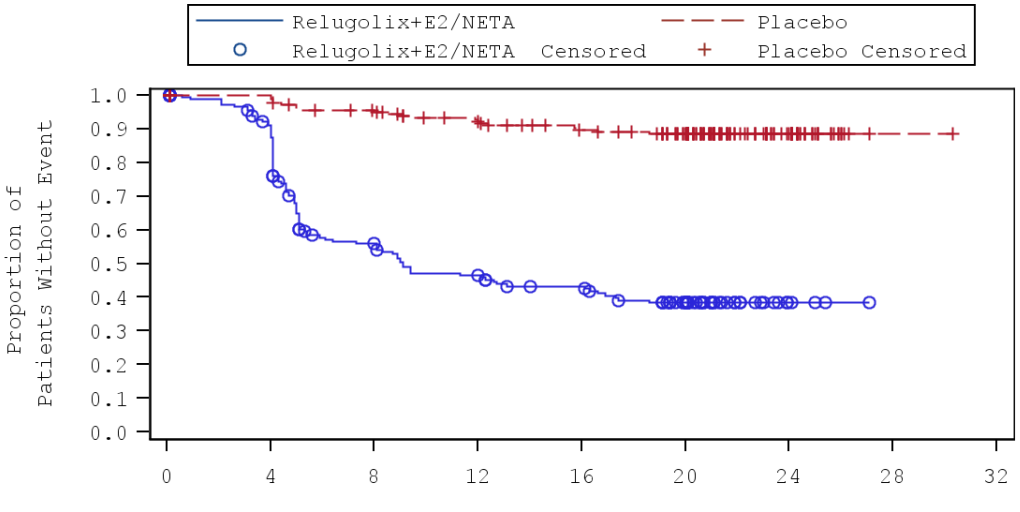


Abbildung 4-112: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – Region I

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells stratifiziert nach Studie und mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo.
HR: *Hazard Ratio*; KI / CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a) Nordamerika



No. of Patients at Risk

Relugolix+E2/NETA	191	159	91	74	64	44	4	0	0
Placebo	194	182	169	157	144	125	38	1	0

Relugolix+E2/NETA vs Placebo
Hazard Ratio (95% CI): 8.19 (5.06, 13.24)
P-value: <.0001
Treatment*subgroup p-value: 0.0185

Relugolix+E2/NETA Median (95% CI): 9.1 (6.1, 16.1)
Placebo Median (95% CI): NR (NE, NE)

b) Rest der Welt

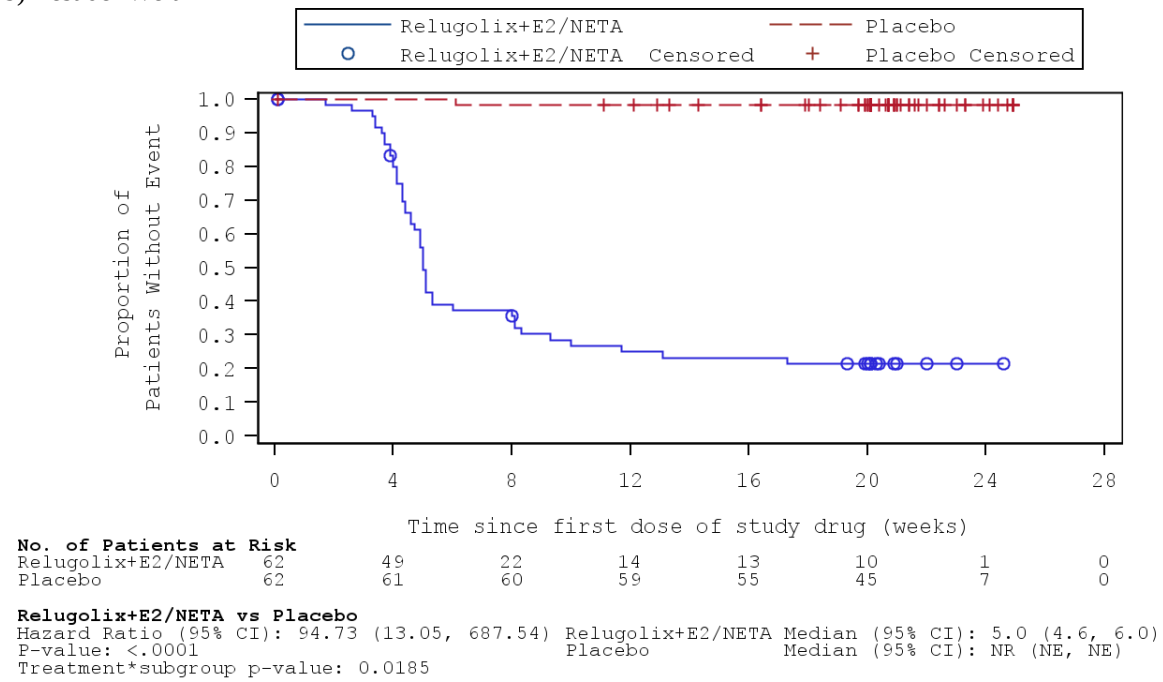


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Plots der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – Region I

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells stratifiziert nach Studie und mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test, stratifiziert nach Studie, berechnet.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; HR: *Hazard Ratio*

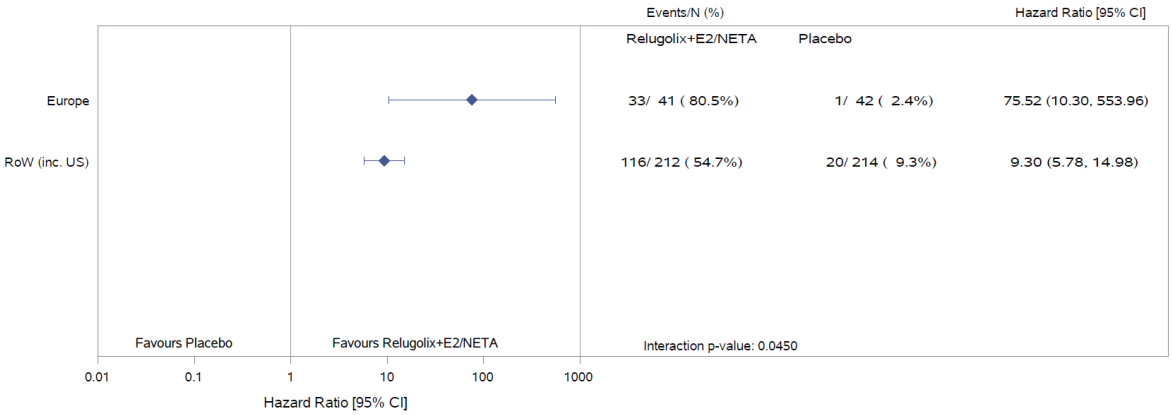
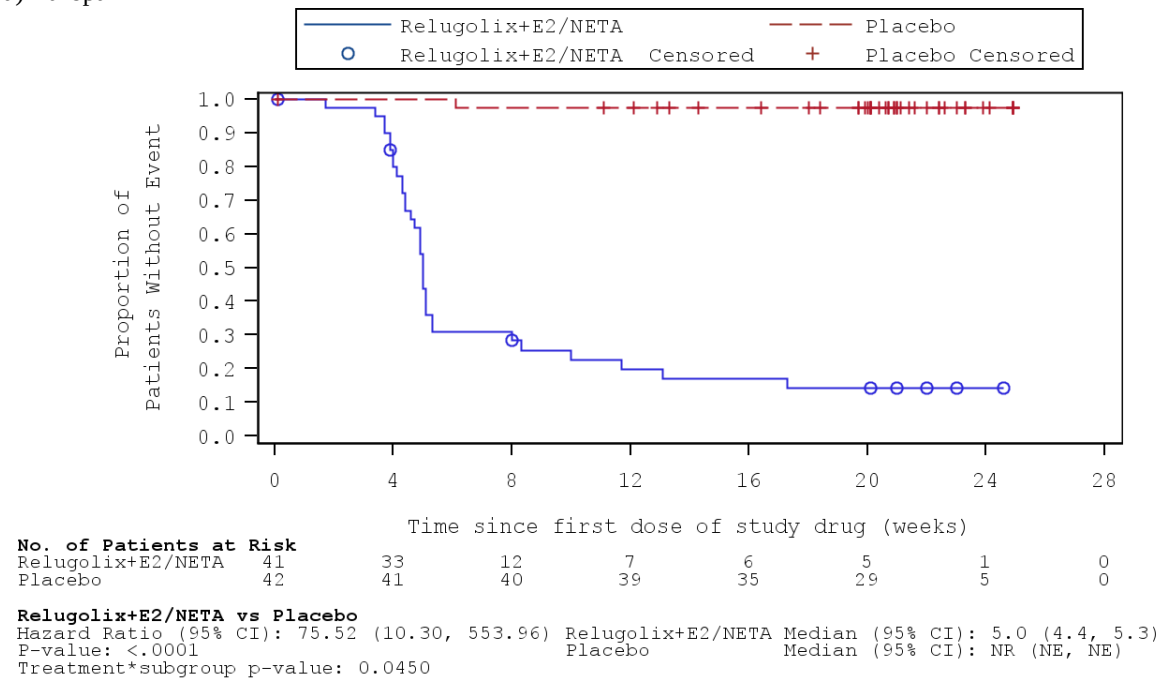


Abbildung 4-114: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – Region II

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells stratifiziert nach Studie und mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet.
Die Referenzgruppe ist Placebo.
HR: *Hazard Ratio*; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

a) Europa



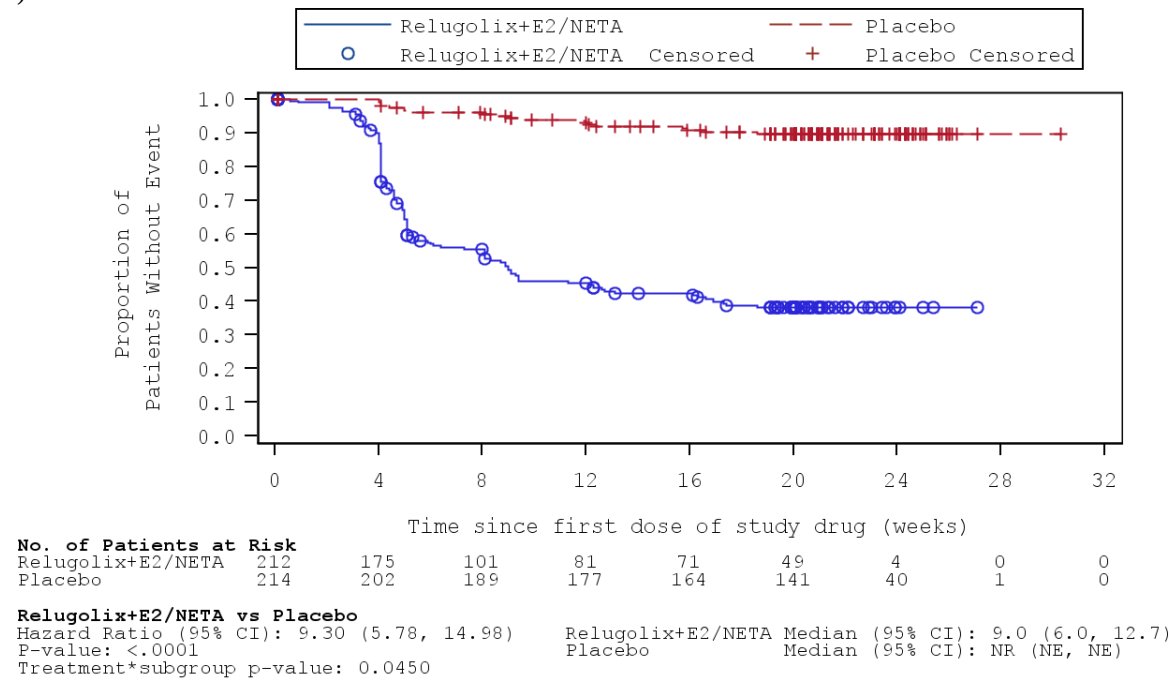
No. of Patients at Risk

Relugolix+E2/NETA	41	33	12	7	6	5	1	0
Placebo	42	41	40	39	35	29	5	0

Relugolix+E2/NETA vs Placebo
Hazard Ratio (95% CI): 75.52 (10.30, 553.96)
P-value: <.0001
Treatment*subgroup p-value: 0.0450

Relugolix+E2/NETA Median (95% CI): 5.0 (4.4, 5.3)
Placebo Median (95% CI): NR (NE, NE)

b) Rest der Welt



No. of Patients at Risk

Relugolix+E2/NETA	212	175	101	81	71	49	4	0	0
Placebo	214	202	189	177	164	141	40	1	0

Relugolix+E2/NETA vs Placebo
Hazard Ratio (95% CI): 9.30 (5.78, 14.98)
P-value: <.0001
Treatment*subgroup p-value: 0.0450

Relugolix+E2/NETA Median (95% CI): 9.0 (6.0, 12.7)
Placebo Median (95% CI): NR (NE, NE)

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Plots der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“ – Region II

HR (und 95 % KI) wurden anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells stratifiziert nach Studie und mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test, stratifiziert nach Studie, berechnet.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; HR: *Hazard Ratio*

Tabelle 4-185: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“

Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe							
Behandlung	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patientinnen n (%)**	**Mediane Zeit [Wochen] bis zum 1. Ereignis [95 % KI][1]**	**Median-Differenz[1]**	**HR[2] [95 % KI]**	**p-Wert[3]**
BMI							
< 30 kg/m²							
Relugolix+E2/NETA	119	72 (60,5)	47 (39,5)	8,1 [5,1; 9,4]	NE	24,40 [9,84; 60,49]	< 0,0001
Placebo	115	5 (4,3)	110 (95,7)	NR [NE; NE]			
≥ 30 kg/m²							
Relugolix+E2/NETA	133	76 (57,1)	57 (42,9)	8,1 [5,1; 12,3]	NE	7,98 [4,65; 13,71]	< 0,0001
Placebo	141	16 (11,3)	125 (88,7)	NR [NE; NE]			
Region I							
Nordamerika							
Relugolix+E2/NETA	191	103 (53,9)	88 (46,1)	9,1 [6,1; 16,1]	NE	8,19 [5,06; 13,24]	< 0,0001
Placebo	194	20 (10,3)	174 (89,7)	NR [NE; NE]			
Rest der Welt							
Relugolix+E2/NETA	62	46 (74,2)	16 (25,8)	5,0 [4,6; 6,0]	NE	94,73 [13,05; 687,54]	< 0,0001
Placebo	62	1 (1,6)	61 (98,4)	NR [NE; NE]			
Region II							
Europa							
Relugolix+E2/NETA	41	33 (80,5)	8 (19,5)	5,0 [4,4; 5,3]	NE	75,52 [10,30; 553,96]	< 0,0001
Placebo	42	1 (2,4)	41 (97,6)	NR [NE; NE]			

Rest der Welt							
Relugolix+E2/NETA	212	116 (54,7)	96 (45,3)	9,0 [6,0; 12,7]	NE	9,30 [5,78; 14,98]	< 0,0001
Placebo	214	20 (9.3)	194 (90.7)	NR [NE; NE]			

Patientinnen ohne ein Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite vor der letzten Einnahme der Studienmedikation zensiert.
[1] Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das 95 % KI wurde mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet.
[2] HR (und 95 % KI) wurde anhand eines Cox-Proportionalen-Hazards-Modells stratifiziert nach Studie und mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Referenzgruppe für das HR stellt die Placebo-Gruppe dar.
[3] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test, stratifiziert nach Studie, berechnet.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); NR: Nicht erreicht (*Not Reached*)

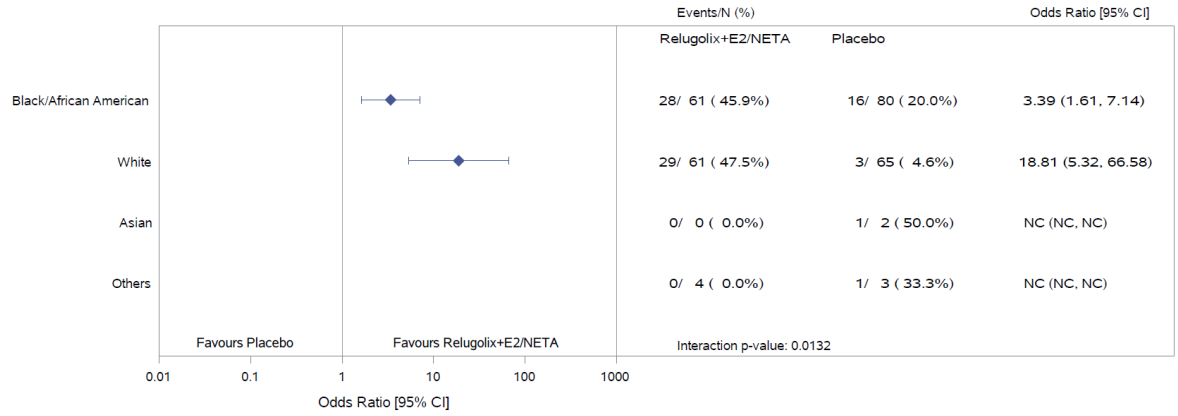
4.3.1.3.2.1.3 Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen

4.3.1.3.2.1.3.1 Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)

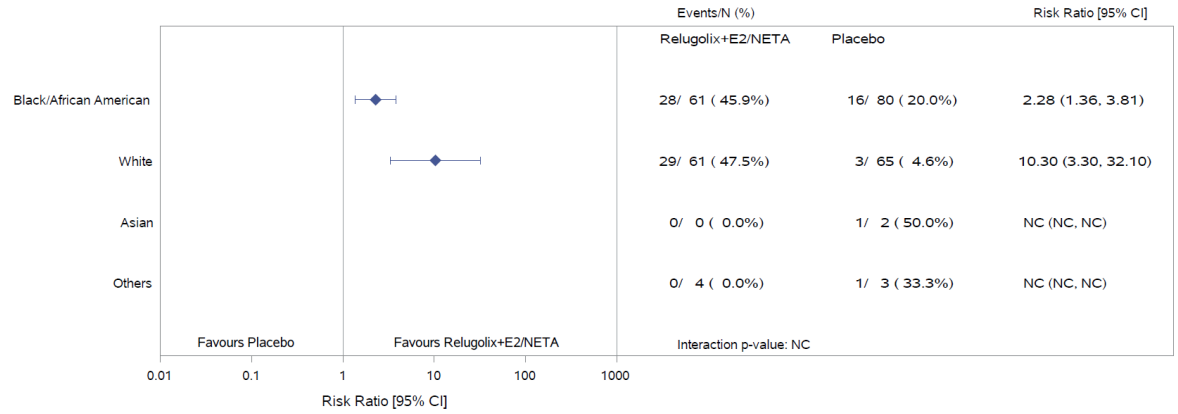
Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ zeigt die Subgruppe „Ethnie“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird daher nachfolgend dargestellt.

Die dargestellte Subgruppenanalyse des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ nach „Ethnie“ zeigt, dass die beiden Effektschätzer in der Ethnie „schwarz bzw. afroamerikanisch“ und „weiß“ gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Ethnie ausgegangen.

a)



b)



c)

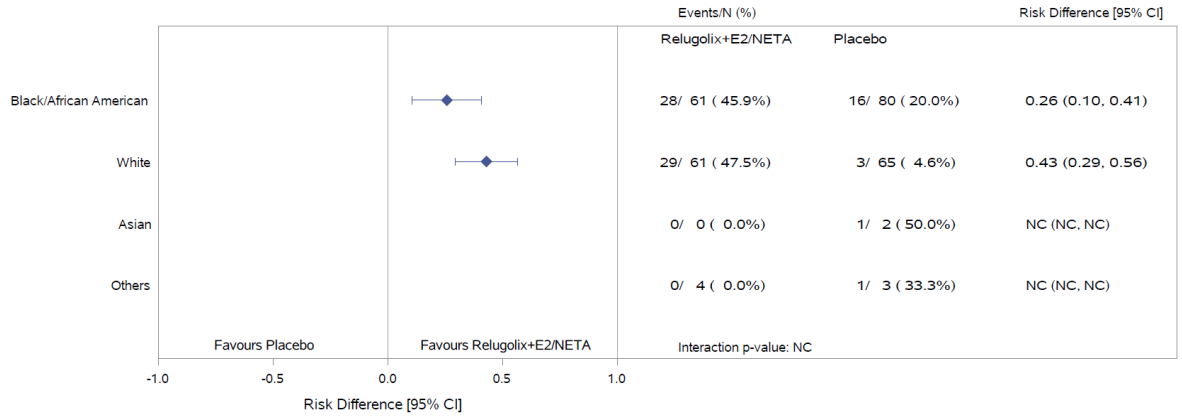


Abbildung 4-116: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnie

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

Tabelle 4-186: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 (*Pain Evaluable Population*)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Ethnie						
schwarz bzw, afroamerikanisch						
Relugolix+E2/NETA	61	28 (45,9)	3,39 [1,61; 7,14]	2,28 [1,36; 3,81]	0,26 [0,10; 0,41]	0,0011
Placebo	80	16 (20,0)				
weiß						
Relugolix+E2/NETA	61	29 (47,5)	18,81 [5,32; 66,58]	10,30 [3,30; 32,10]	0,43 [0,29; 0,56]	< 0,0001
Placebo	65	3 (4,6)				
asiatisch						
Relugolix+E2/NETA	0	0	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC
Placebo	2	1 (50,0)				
andere						
Relugolix+E2/NETA	4	0	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC
Placebo	3	1 (33,3)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.2.1.3.2 Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population)*

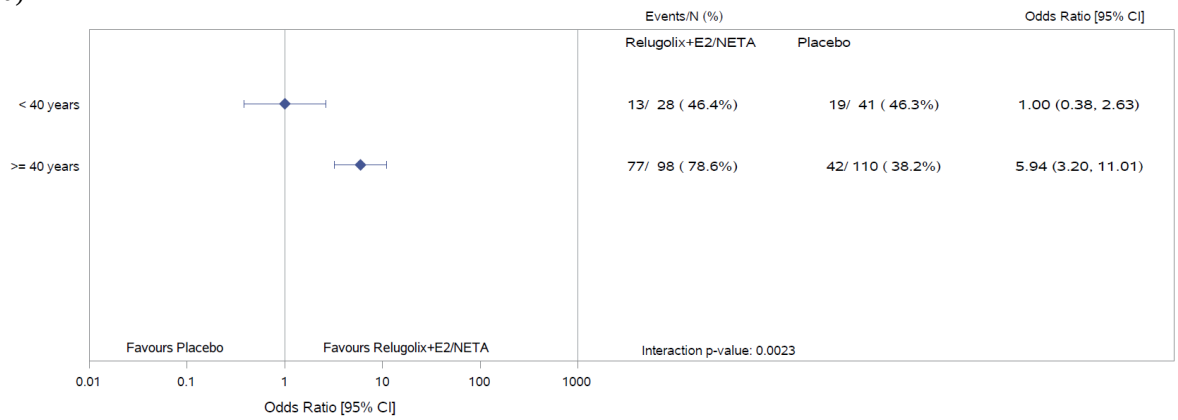
Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ zeigen die Subgruppen „Alter“, „Ethnie“, „Ethnizität“, „Region I“ und „Region II“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt.

Die dargestellte Subgruppenanalyse des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ nach „Ethnizität“, „Region I“ und „Region II“ zeigen, dass die jeweiligen Effektschätzer der Merkmalsausprägungen gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die „Ethnizität“, „Region I“ und „Region II“ ausgegangen.

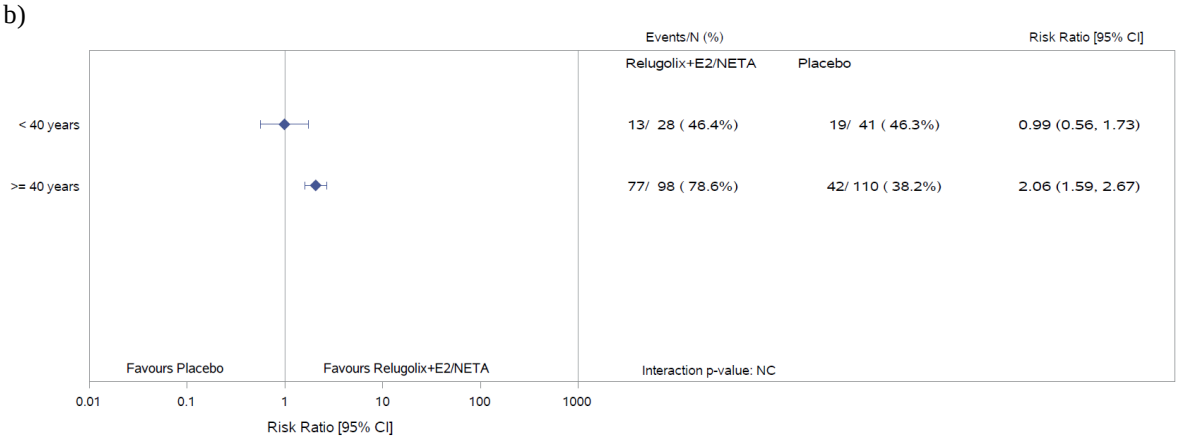
Die dargestellte Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt nach „Ethnie“ für die Merkmalausprägung „schwarz bzw. afroamerikanisch“ zeigt einen numerischen Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es ist daher nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppe „Ethnie“ auszugehen.

Die Subgruppenanalyse nach „Alter“ für die Merkmalausprägung „< 40 Jahre“ zeigt dagegen keinen numerischen Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Bei der Interpretation dieser Subgruppenanalyse sollte aber berücksichtigt werden, dass die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 nicht für eine solche Analyse gepowert wurden. Außerdem wurde diese Analyse nicht auf Ebene der mITT-Population, sondern auf Ebene der *Pain Evaluable Population* durchgeführt. Da sich für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)“, der basierend auf der gesamten mITT-Population berechnet wurde, kein statistisch signifikanter Interaktionsterm ergab, ist die Relevanz dieses Befundes unklar. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die Häufung positiver Interaktionstests bei den im Rahmen der NRS erfassten Endpunkte nicht aussagekräftig ist, da dieselben Daten mit jeweils einer anderen Operationalisierung ausgewertet wurden.

a)



b)



c)

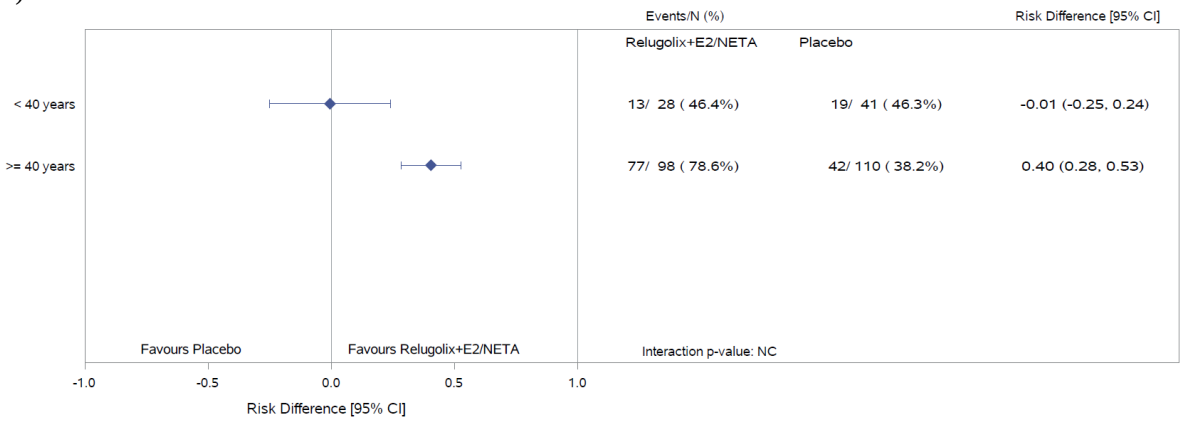
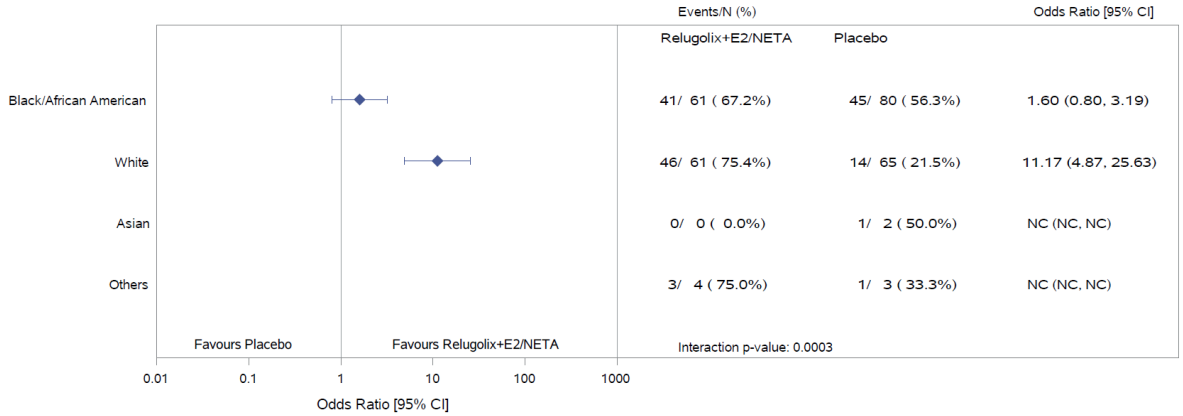


Abbildung 4-117: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Alter

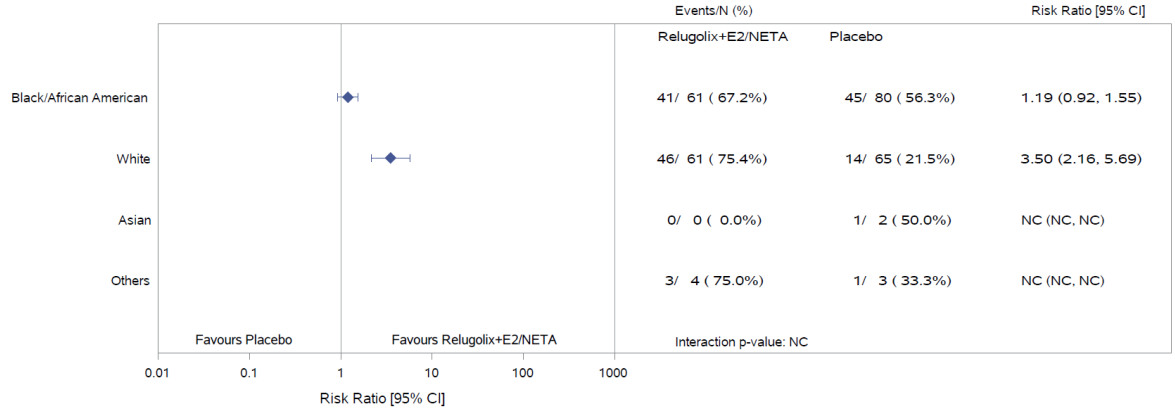
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

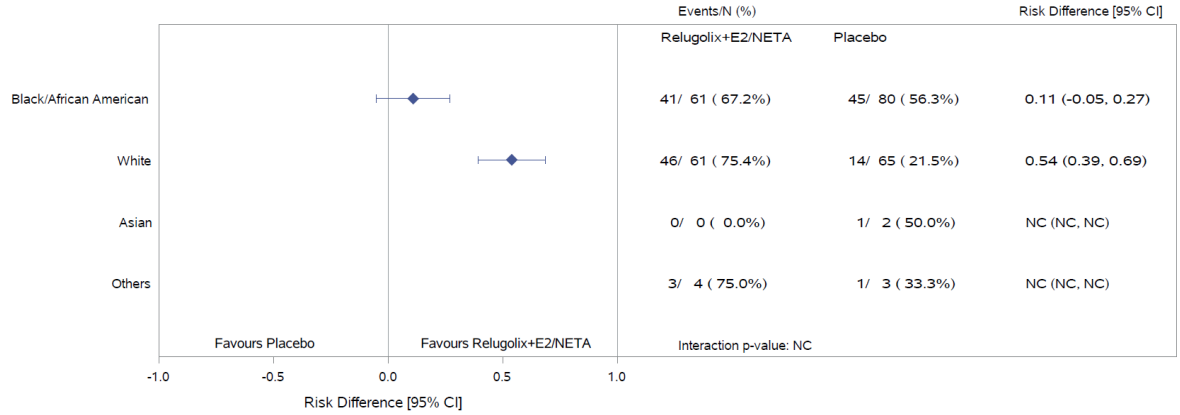
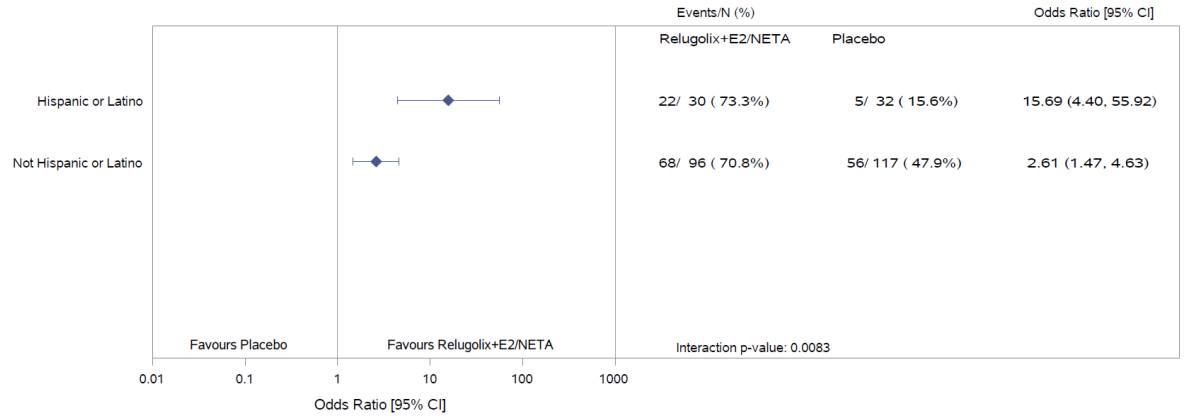


Abbildung 4-118: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnie

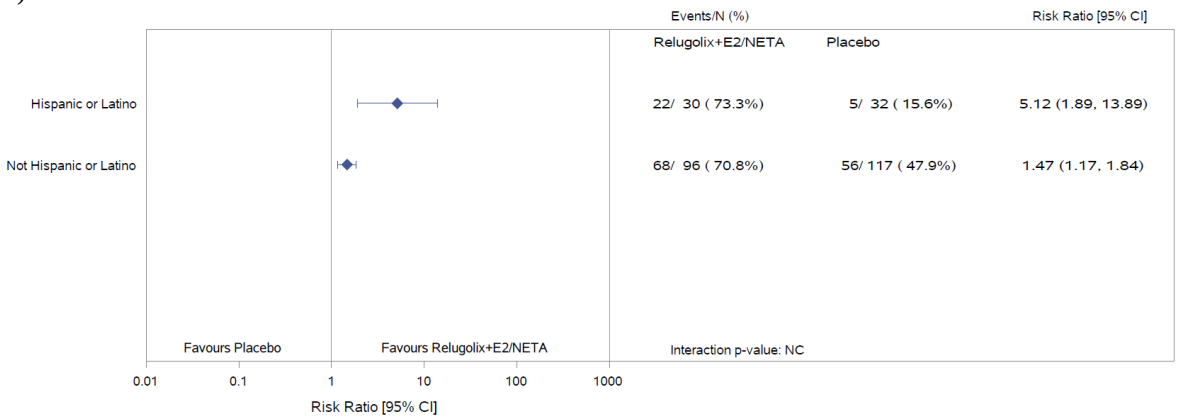
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

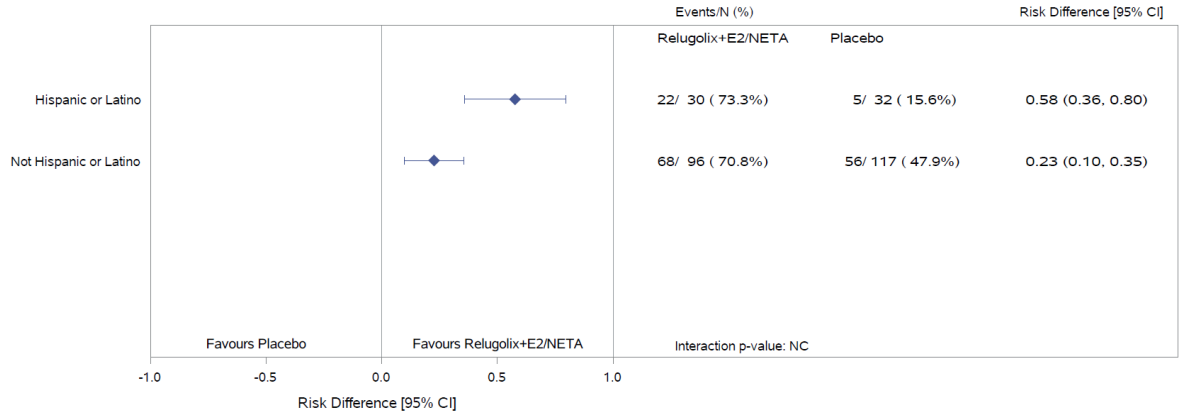
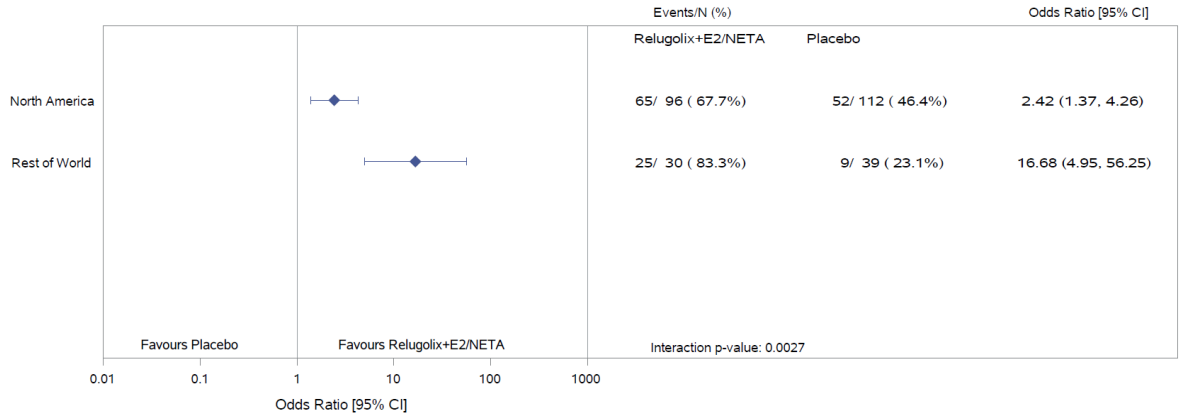


Abbildung 4-119: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnizität

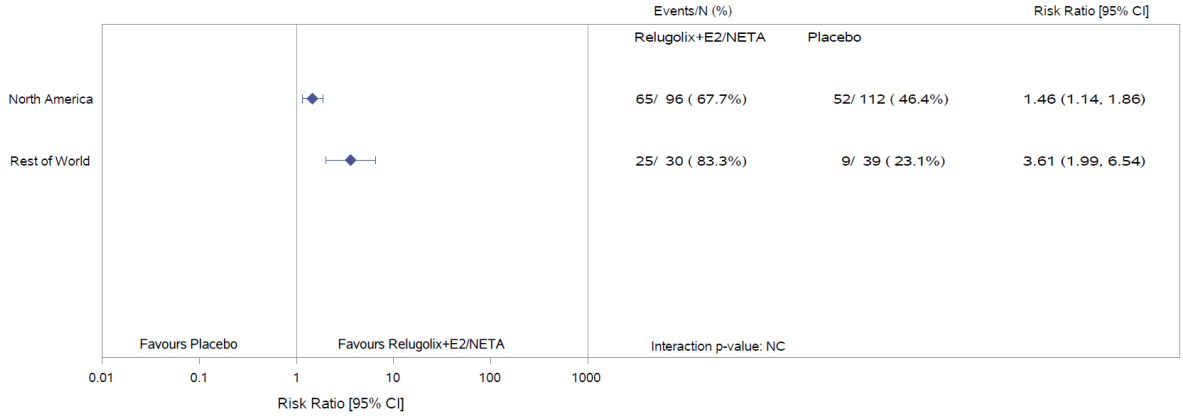
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

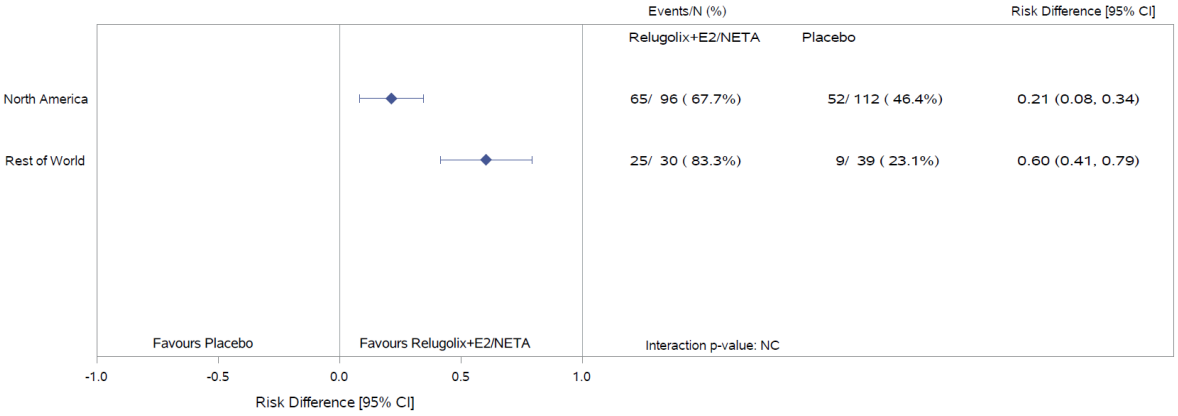
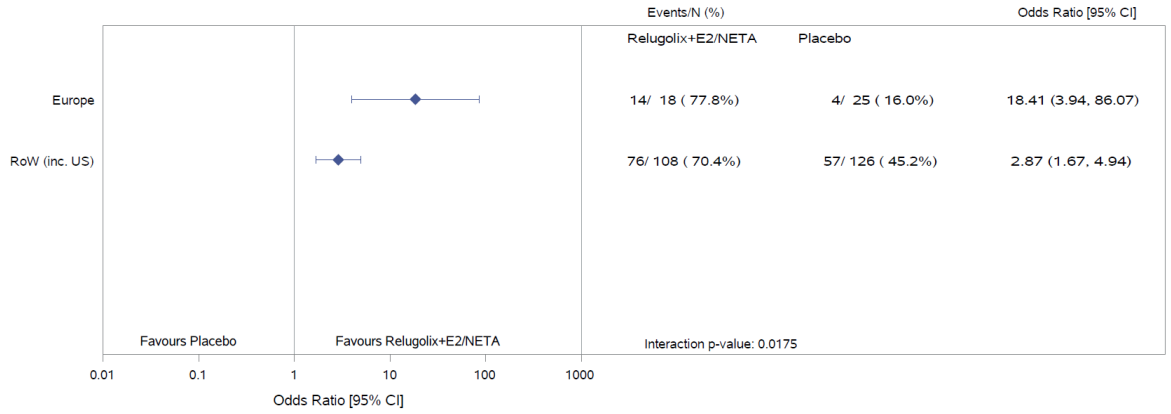


Abbildung 4-120: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Region I

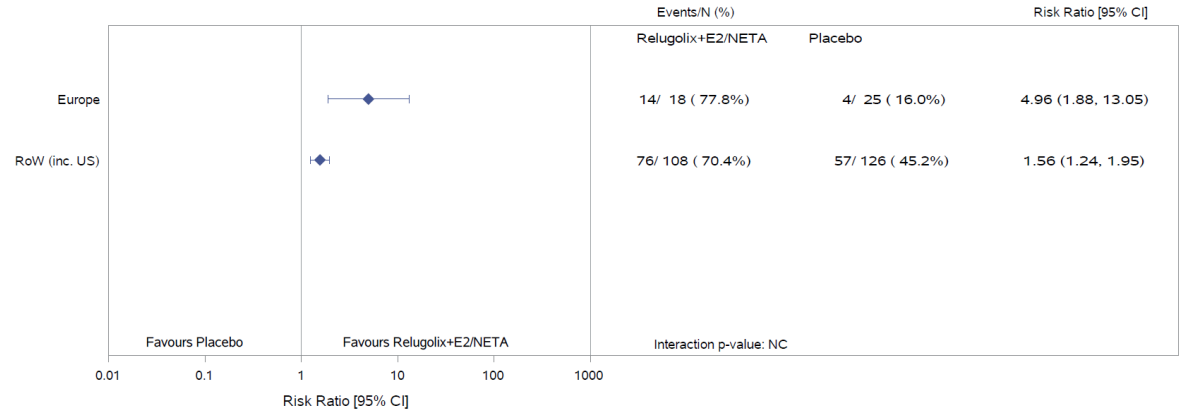
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

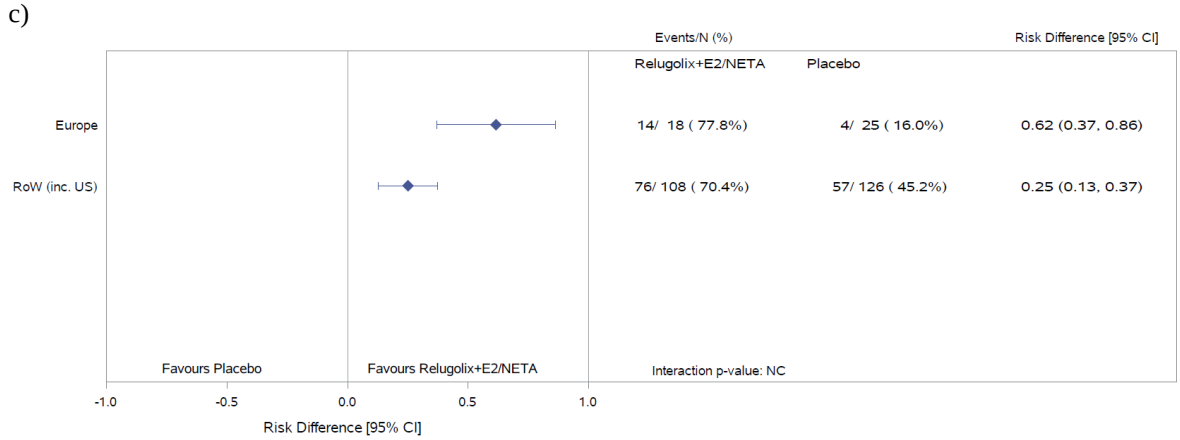


Abbildung 4-121: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ – Region II

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

Tabelle 4-187: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Alter						
< 40 Jahre						
Relugolix+E2/NETA	28	13 (46,4)	1,00 [0,38; 2,63]	0,99 [0,56; 1,73]	-0,01 [-0,25; 0,24]	0,9601
Placebo	41	19 (46,3)				
≥ 40 Jahre						
Relugolix+E2/NETA	98	77 (78,6)	5,94 [3,20; 11,01]	2,06 [1,59; 2,67]	0,40 [0,28; 0,53]	< 0,0001
Placebo	110	42 (38,2)				
Ethnie						
schwarz bzw, afroamerikanisch						
Relugolix+E2/NETA	61	41 (67,2)	1,60 [0,80; 3,19]	1,19 [0,92; 1,55]	0,11 [-0,05; 0,27]	0,1930
Placebo	80	45 (56,3)				
weiß						
Relugolix+E2/NETA	61	46 (75,4)	11,17 [4,87; 25,63]	3,50 [2,16; 5,69]	0,54 [0,39; 0,69]	< 0,0001
Placebo	65	14 (21,5)				
asiatisch						
Relugolix+E2/NETA	0	0	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC
Placebo	2	1 (50,0)				
andere						
Relugolix+E2/NETA	4	3 (75,0)	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC
Placebo	3	1 (33,3)				
Ethnizität						
hispanisch bzw, lateinamerikanisch						
Relugolix+E2/NETA	30	22 (73,3)	15,69 [4,40; 55,92]	5,12 [1,89; 13,89]	0,58 [0,36; 0,80]	< 0,0001
Placebo	32	5 (15,6)				
hispanisch bzw, lateinamerikanisch / nicht hispanisch bzw, lateinamerikanisch						
Relugolix+E2/NETA	96	68 (70,8)	2,61 [1,47; 4,63]	1,47 [1,17; 1,84]	0,23 [0,10; 0,35]	0,0010
Placebo	117	56 (47,9)				
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	96	65 (67,7)	2,42 [1,37; 4,26]	1,46 [1,14; 1,86]	0,21 [0,08; 0,34]	0,0021
Placebo	112	52 (46,4)				

Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	30	25 (83,3)	16,68 [4,95; 56,25]	3,61 [1,99; 6,54]	0,60 [0,41; 0,79]	< 0,0001
Placebo	39	9 (23,1)				
Region II						
Europa						
Relugolix+E2/NETA	18	14 (77,8)	18,41 [3,94; 86,07]	4,96 [1,88; 13,05]	0,62 [0,37; 0,86]	< 0,0001
Placebo	25	4 (16,0)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	108	76 (70,4)	2,87 [1,67; 4,94]	1,56 [1,24; 1,95]	0,25 [0,13; 0,37]	0,0001
Placebo	126	57 (45,2)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.2.1.3.3 Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)

Für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ zeigen die Subgruppen „Alter“, „Ethnizität“, „Region I“ und Region II“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm. Diese Subgruppenanalysen werden daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ zeigen, dass die jeweiligen Effektschätzer der Merkmalsausprägungen der Subgruppen „Ethnizität“, „Region I“ und Region II“ jeweils gleichgerichtet sind. Es besteht ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Für die Merkmalsausprägung „≥ 40 Jahre“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Dagegen ergibt sich für die Merkmalsausprägung „< 40 Jahre“ nur ein numerischer Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der *Pain Evaluable Population* nur insgesamt 69 Patientinnen eingeschlossen waren, die jünger als 40 Jahre alt waren.

Insgesamt entsprechen die Ergebnisse den Auswertungen in der Gesamtpopulation. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes die die genannten Subgruppen ausgegangen.

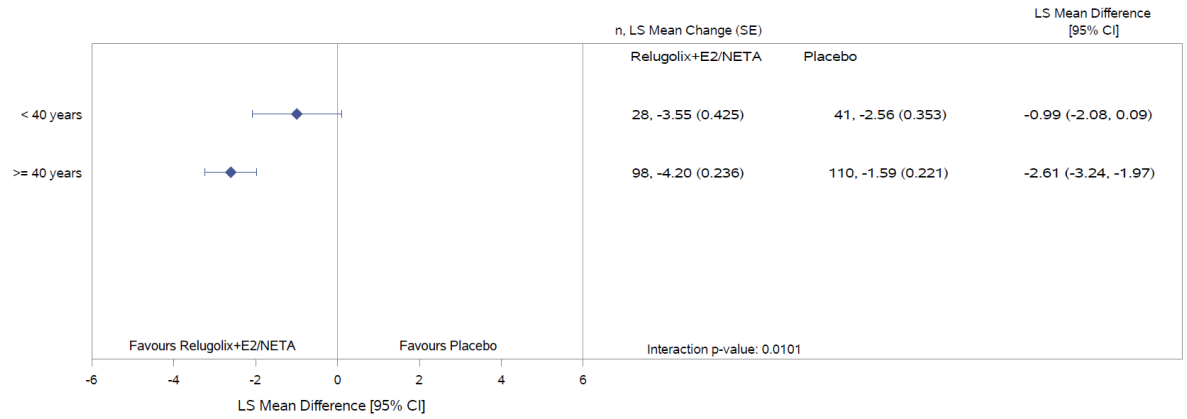


Abbildung 4-122: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Alter

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

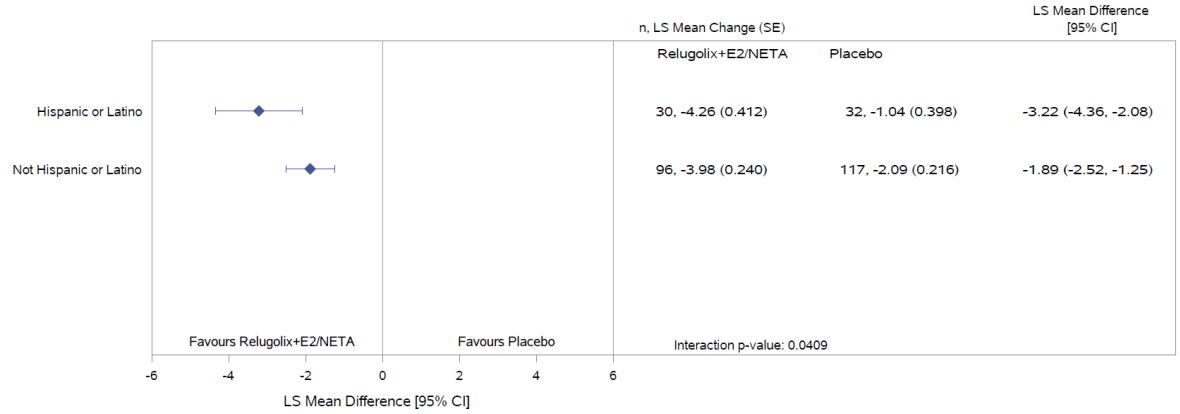


Abbildung 4-123: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnizität

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

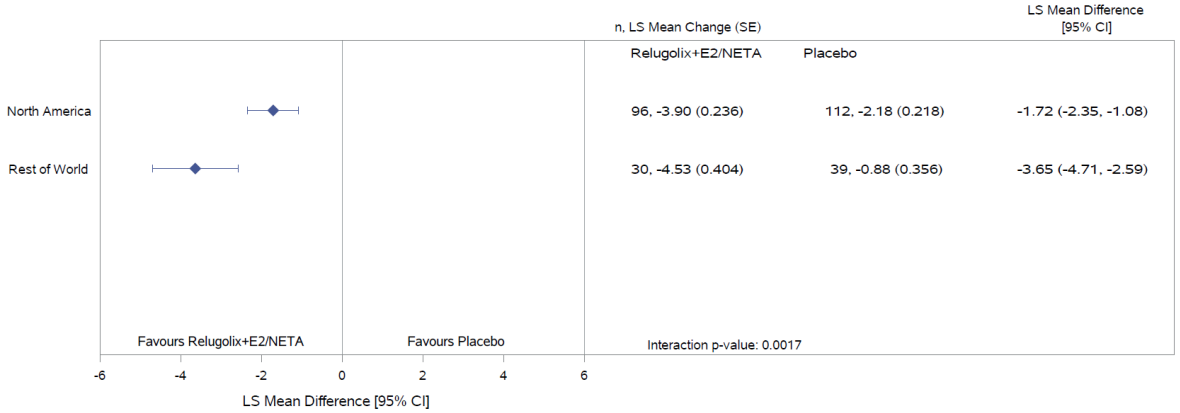


Abbildung 4-124: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Region I

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

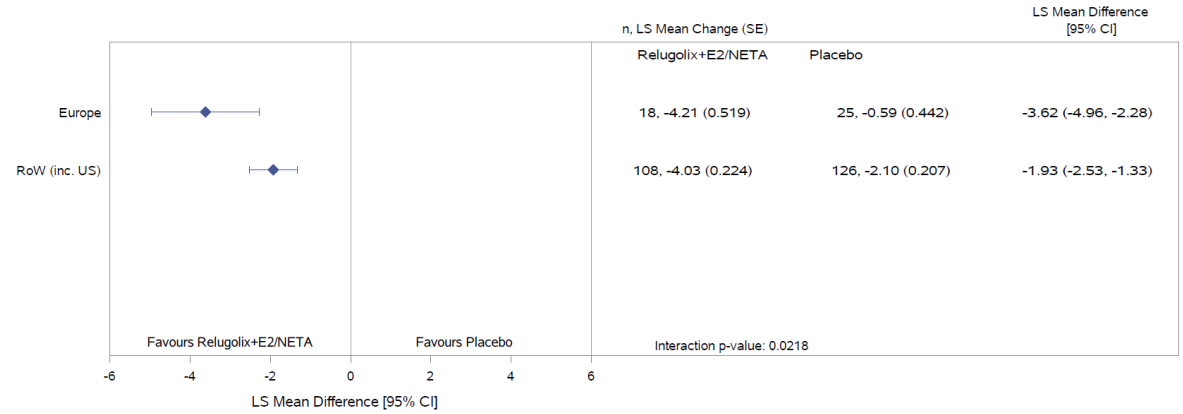
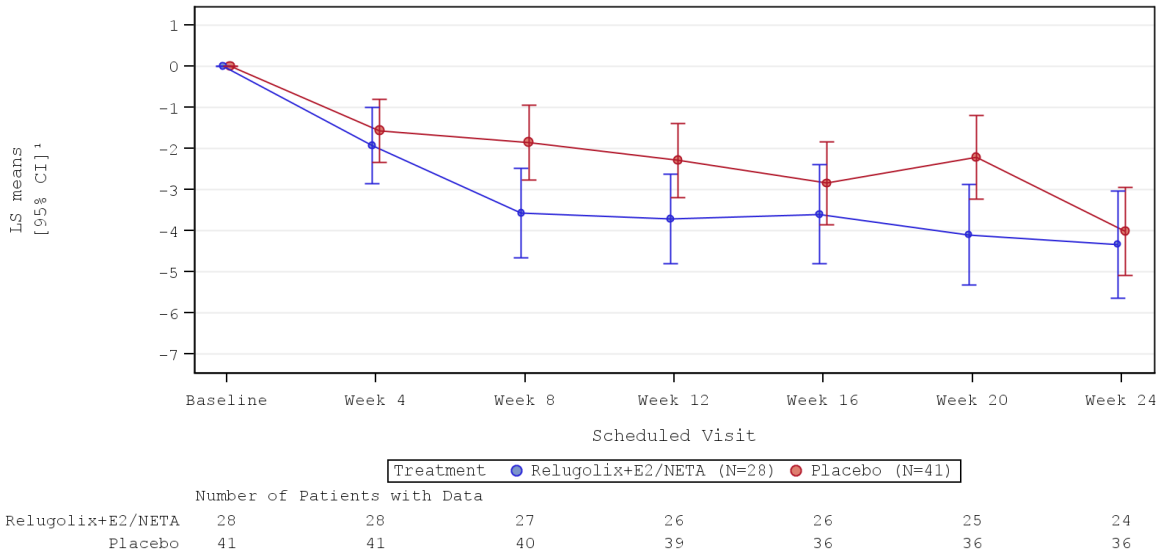


Abbildung 4-125: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Region II

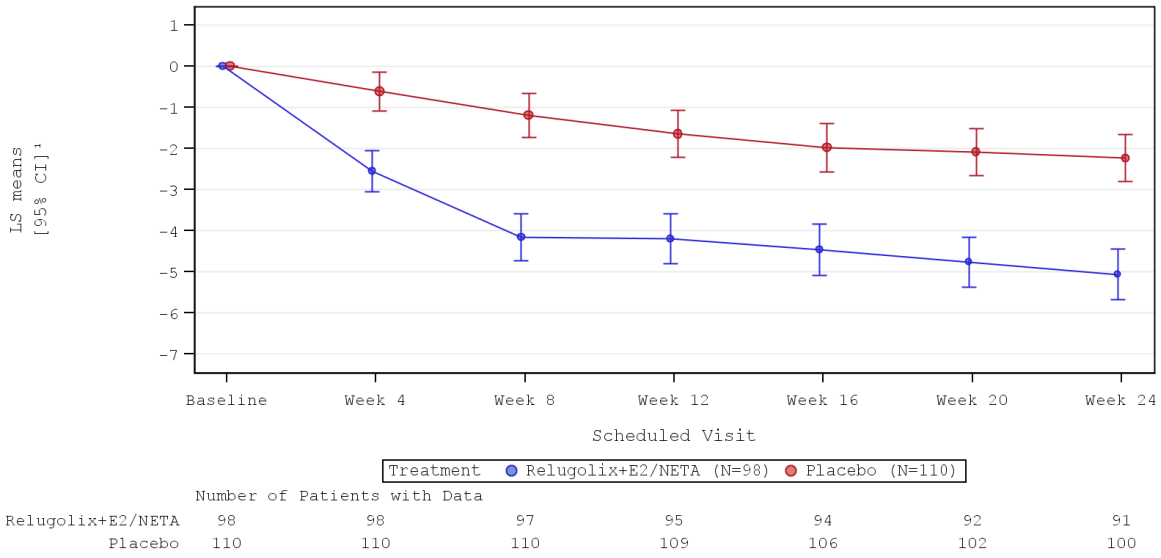
Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*; SE: Standardfehler

a) Alter < 40



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	28	28	27	26	26	25	24
Placebo	41	41	40	39	36	36	36

b) Alter ≥ 40

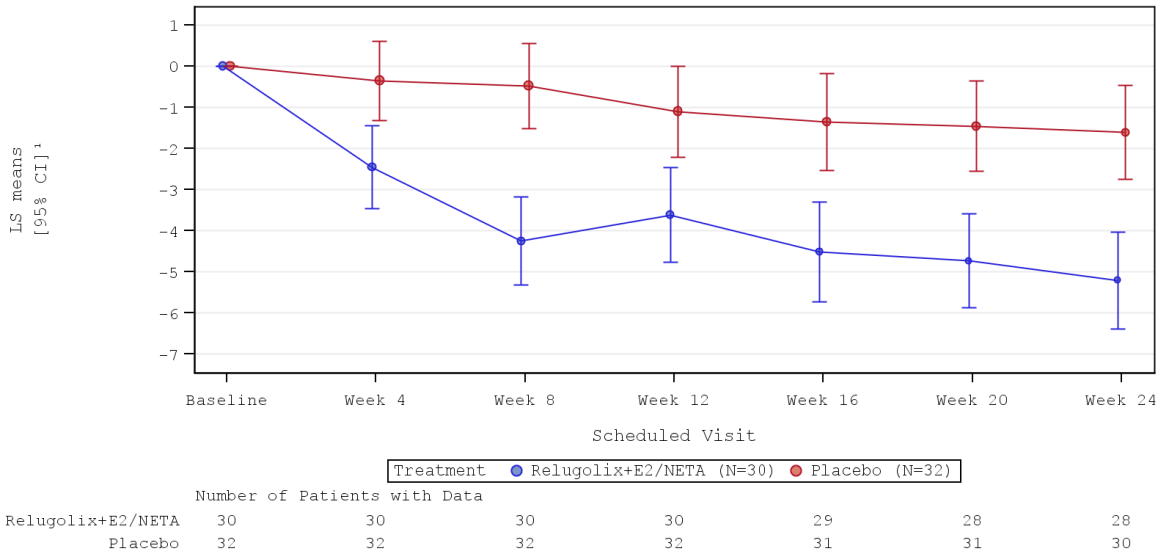


Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	98	98	97	95	94	92	91
Placebo	110	110	110	109	106	102	100

Abbildung 4-126: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Alter

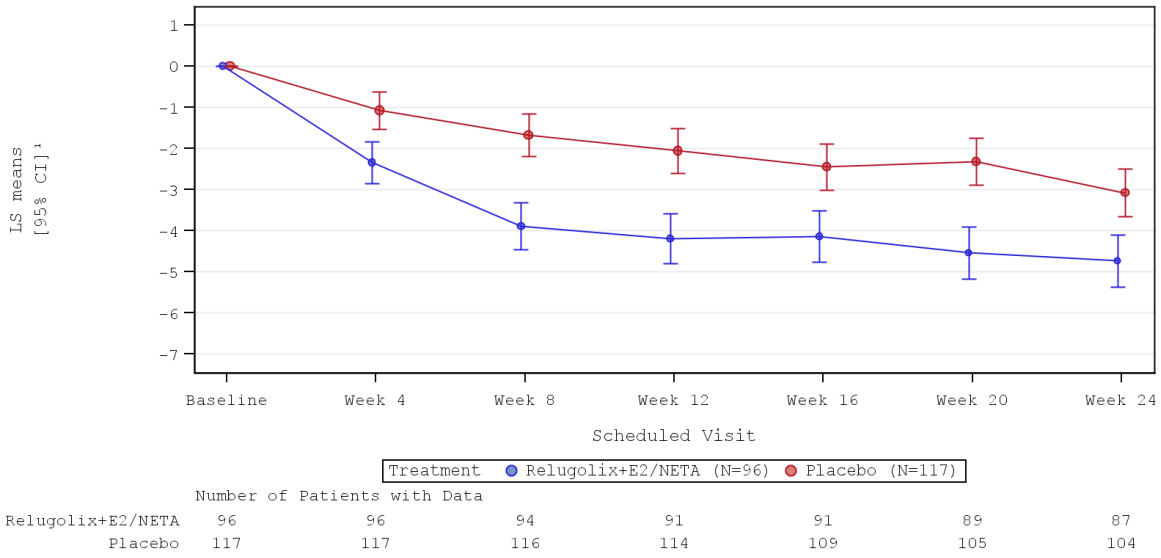
Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effect-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) hispanisch bzw. lateinamerikanisch



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	30	30	30	30	29	28	28
Placebo	32	32	32	32	31	31	30

b) nicht hispanisch bzw. lateinamerikanisch

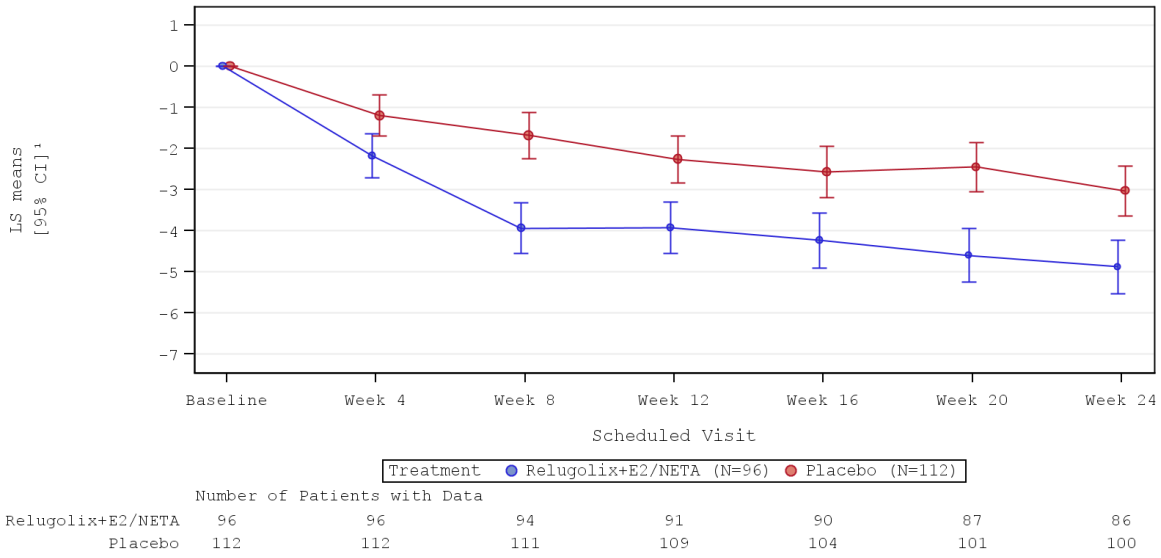


Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	96	96	94	91	91	89	87
Placebo	117	117	116	114	109	105	104

Abbildung 4-127: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Ethnizität

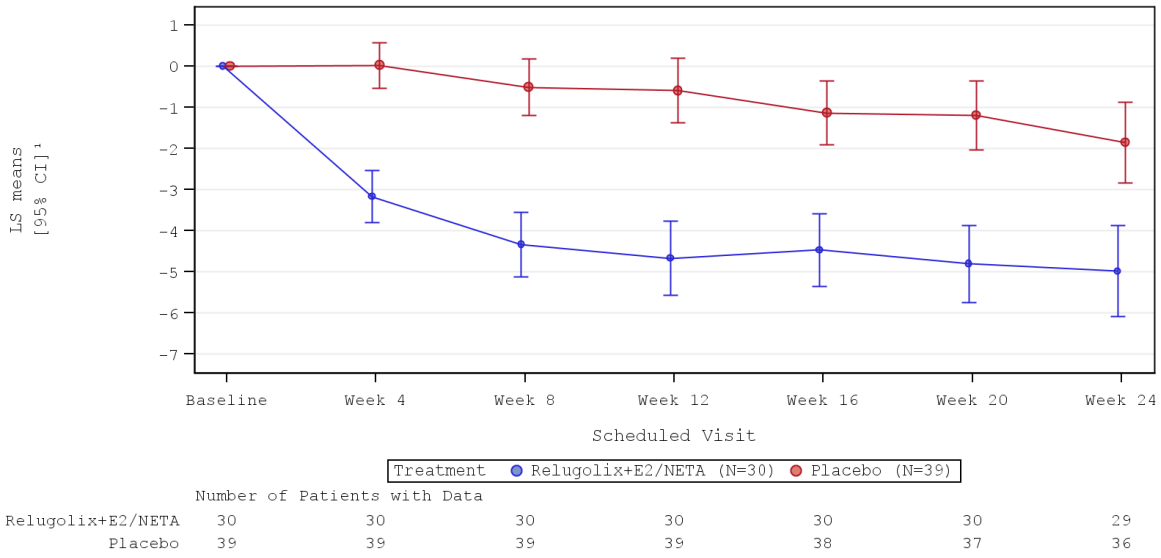
Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effect-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) Nordamerika



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	96	96	94	91	90	87	86
Placebo	112	112	111	109	104	101	100

b) Rest der Welt

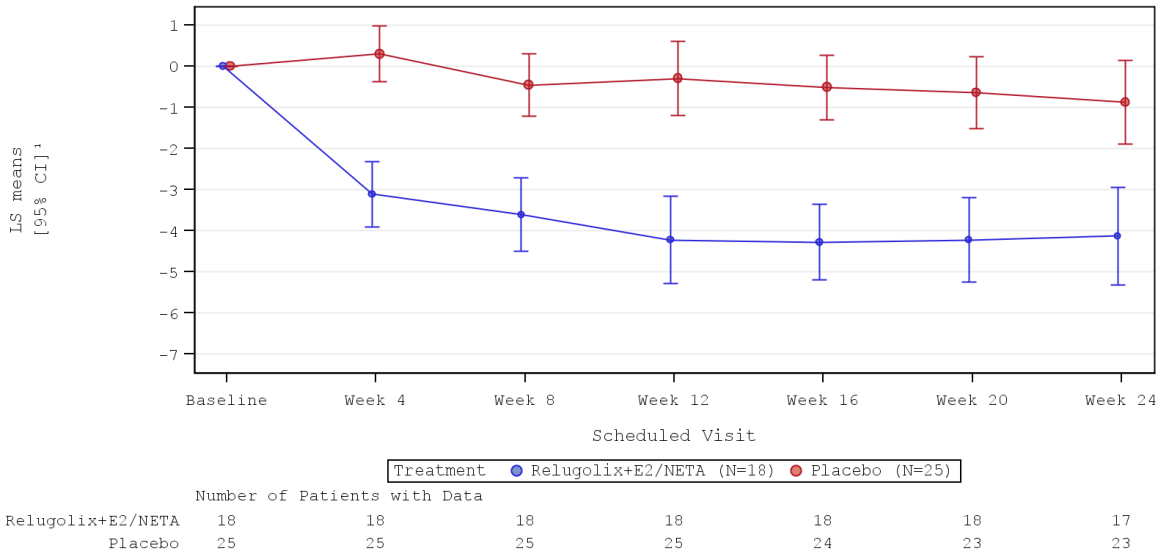


Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	30	30	30	30	30	30	29
Placebo	39	39	39	39	38	37	36

Abbildung 4-128: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Region I

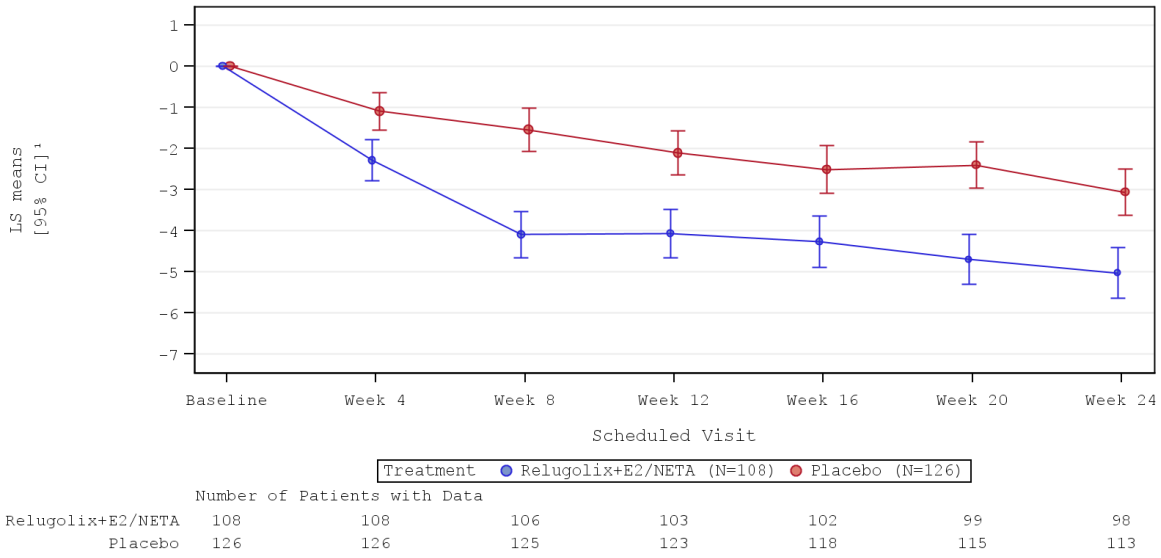
Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effect-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) Europa



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	18	18	18	18	18	18	17
Placebo	25	25	25	25	24	23	23

b) Rest der Welt



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	108	108	106	103	102	99	98
Placebo	126	126	125	123	118	115	113

Abbildung 4-129: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ – Region II

Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effect-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Gesamteffekt							
Alter							
< 40 Jahre							
Relugolix+E2/NETA	28	Woche 0	28 (100,0)	8,0 (1,83)	-3,55 (0,425)	-0,99 [-2,08; 0,09] 0,0729	-0,34 [-0,82; 0,14]
		Gesamt	28 (100,0)	4,6 (2,78)			
Placebo	41	Woche 0	41 (100,0)	7,5 (1,85)	-2,56 (0,353)		
		Gesamt	41 (100,0)	5,1 (2,40)			
≥ 40 Jahre							
Relugolix+E2/NETA	98	Woche 0	98 (100,0)	7,0 (2,08)	-4,20 (0,236)	-2,61 [-3,24; -1,97] < 0,0001	-0,90 [-1,18; -0,61]
		Gesamt	98 (100,0)	2,9 (2,24)			
Placebo	110	Woche 0	110 (100,0)	6,9 (1,96)	-1,59 (0,221)		
		Gesamt	110 (100,0)	5,3 (2,36)			
Ethnizität							
hispanisch bzw, lateinamerikanisch							
Relugolix+E2/NETA	30	Woche 0	30 (100,0)	7,9 (1,93)	-4,26 (0,412)	-3,22 [-4,36; -2,08] < 0,0001	-1,10 [-1,63; -0,57]
		Gesamt	30 (100,0)	3,7 (2,62)			
Placebo	32	Woche 0	32 (100,0)	7,3 (1,95)	-1,04 (0,398)		
		Gesamt	32 (100,0)	6,2 (2,34)			
nicht hispanisch bzw, lateinamerikanisch							
Relugolix+E2/NETA	96	Woche 0	96 (100,0)	7,0 (2,07)	-3,98 (0,240)	-1,89 [-2,52; -1,25] < 0,0001	-0,65 [-0,93; -0,37]
		Gesamt	96 (100,0)	3,1 (2,41)			
Placebo	117	Woche 0	117 (100,0)	7,0 (1,93)	-2,09 (0,216)		
		Gesamt	117 (100,0)	4,9 (2,28)			
Region I							
Nordamerika							
Relugolix+E2/NETA	96	Woche 0	96 (100,0)	7,3 (2,02)	-3,90 (0,236)	-1,72 [-2,35; -1,08] < 0,0001	-0,60 [-0,87; -0,32]
		Gesamt	96 (100,0)	3,5 (2,52)			
Placebo	112	Woche 0	112 (100,0)	7,3 (2,00)	-2,18 (0,218)		
		Gesamt	112 (100,0)	5,1 (2,46)			

Rest der Welt							
Relugolix+E2/NETA	30	Woche 0	30 (100,0)	6,9 (2,18)	-4,53 (0,404)	-3,65 [-4,71; -2,59] < 0,0001	-1,26 [-1,77; -0,74]
		Gesamt	30 (100,0)	2,5 (2,18)			
Placebo	39	Woche 0	39 (100,0)	6,4 (1,62)	-0,88 (0,356)		
		Gesamt	39 (100,0)	5,6 (2,05)			
Region II							
Europa							
Relugolix+E2/NETA	18	Woche 0	18 (100,0)	6,6 (2,18)	-4,21 (0,519)	-3,62 [-4,96; -2,28] < 0,0001	-1,24 [-1,89; -0,59]
		Gesamt	18 (100,0)	2,6 (2,42)			
Placebo	25	Woche 0	25 (100,0)	5,8 (1,40)	-0,59 (0,442)		
		Gesamt	25 (100,0)	5,4 (1,87)			
Rest der Welt							
Relugolix+E2/NETA	108	Woche 0	108 (100,0)	7,4 (2,02)	-4,03 (0,224)	-1,93 [-2,53; -1,33] < 0,0001	-0,67 [-0,93; -0,41]
		Gesamt	108 (100,0)	3,3 (2,47)			
Placebo	126	Woche 0	126 (100,0)	7,3 (1,95)	-2,10 (0,207)		
		Gesamt	126 (100,0)	5,2 (2,45)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.

[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.

Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

a. Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT-Population)

Für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ zeigen die Subgruppen „Alter“, „Ethnizität“, und „NRS-Score“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm. Diese Subgruppenanalysen werden daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalysen des Endpunkts „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ nach „Alter“, „Ethnizität“ und „NRS-Score“ zeigen, dass die jeweiligen Effektschätzer der Merkmalsausprägungen dieser Subgruppen gleichgerichtet sind. Es besteht numerisch bzw. statistisch ein signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Die Subgruppenanalysen spiegeln somit die Ergebnisse für diesen Endpunkt in der Gesamtpopulation wider. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die genannten Subgruppen ausgegangen.

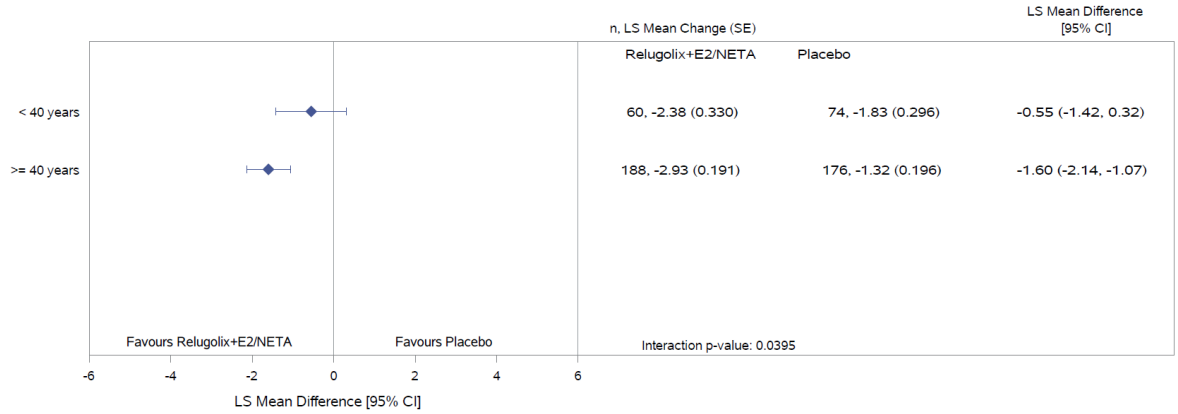


Abbildung 4-130: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – Alter

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

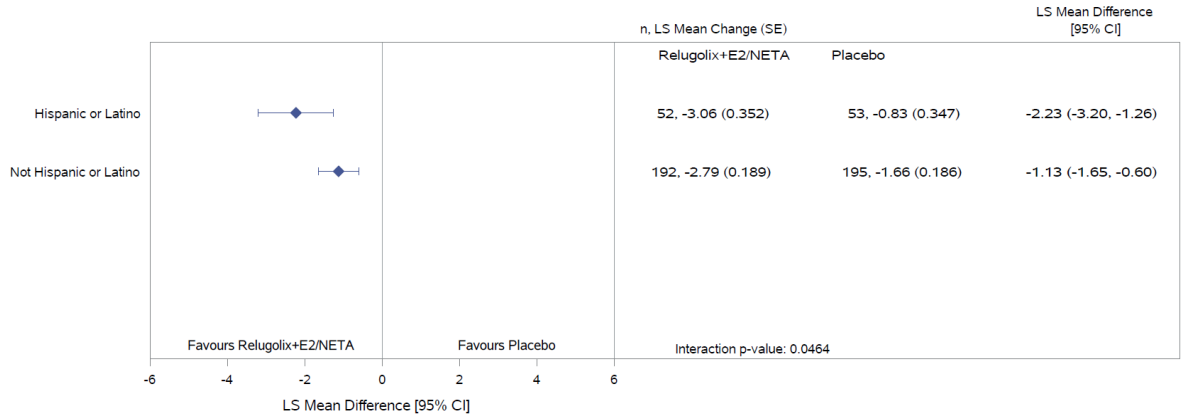


Abbildung 4-131: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – Ethnizität

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

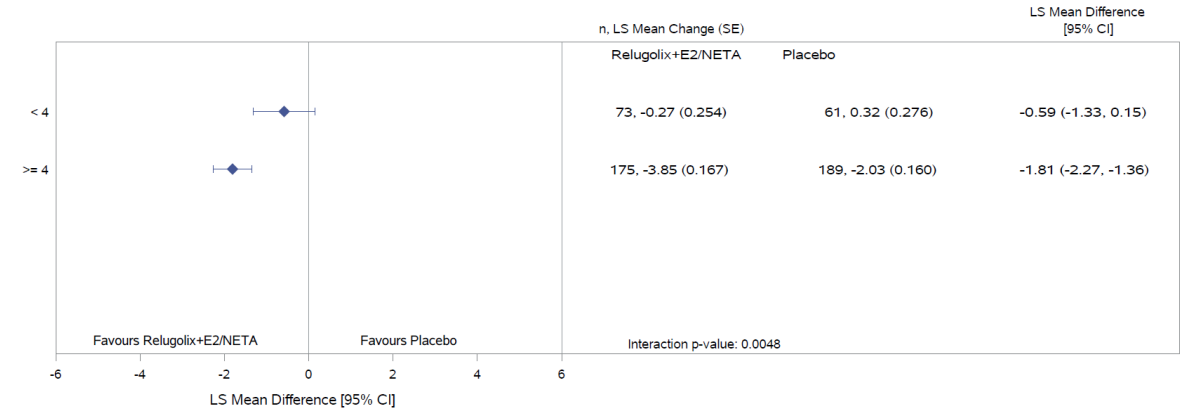
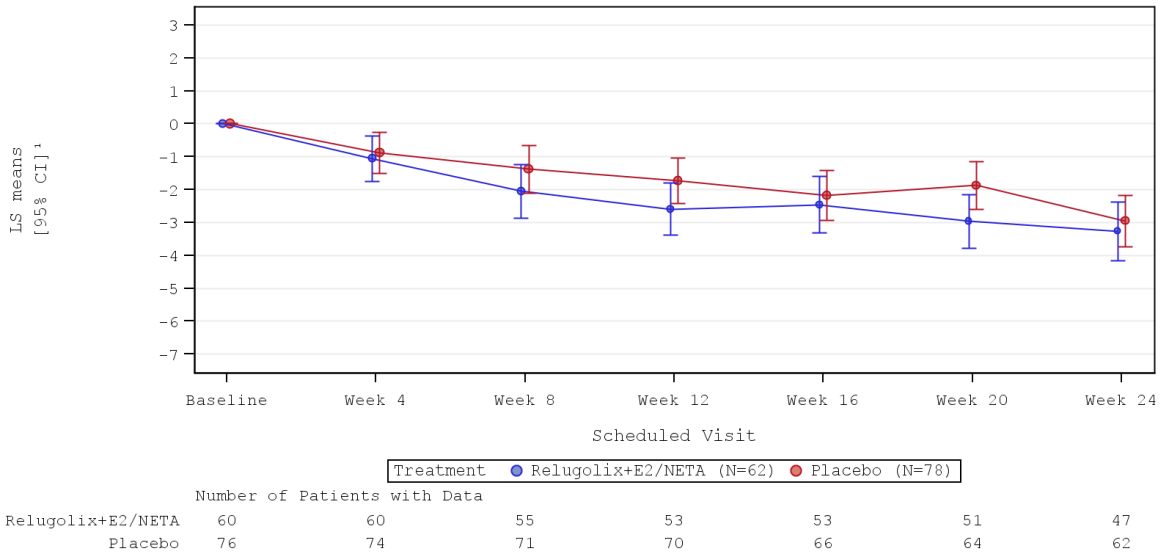


Abbildung 4-132: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – NRS-Score

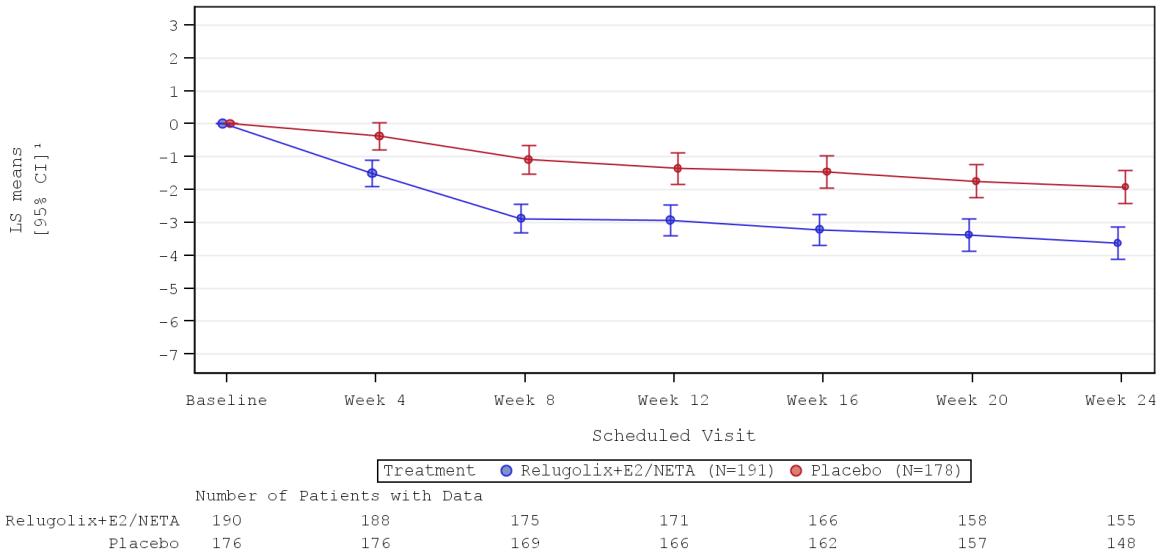
Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

a) Alter < 40



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	60	60	55	53	53	51	47
Placebo	76	74	71	70	66	64	62

b) Alter ≥ 40

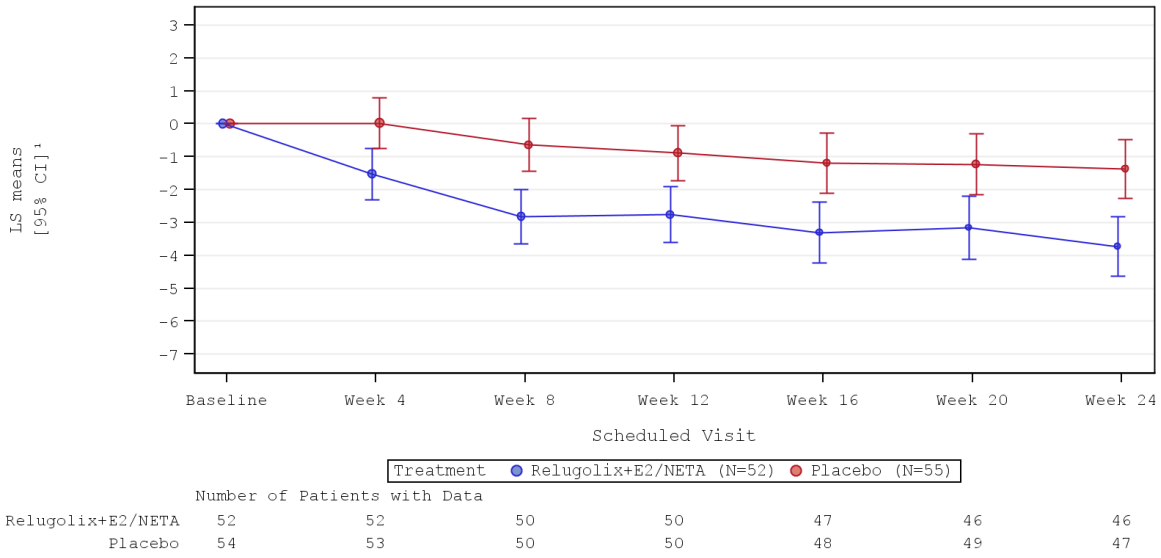


Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	190	188	175	171	166	158	155
Placebo	176	176	169	166	162	157	148

Abbildung 4-133: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – Alter

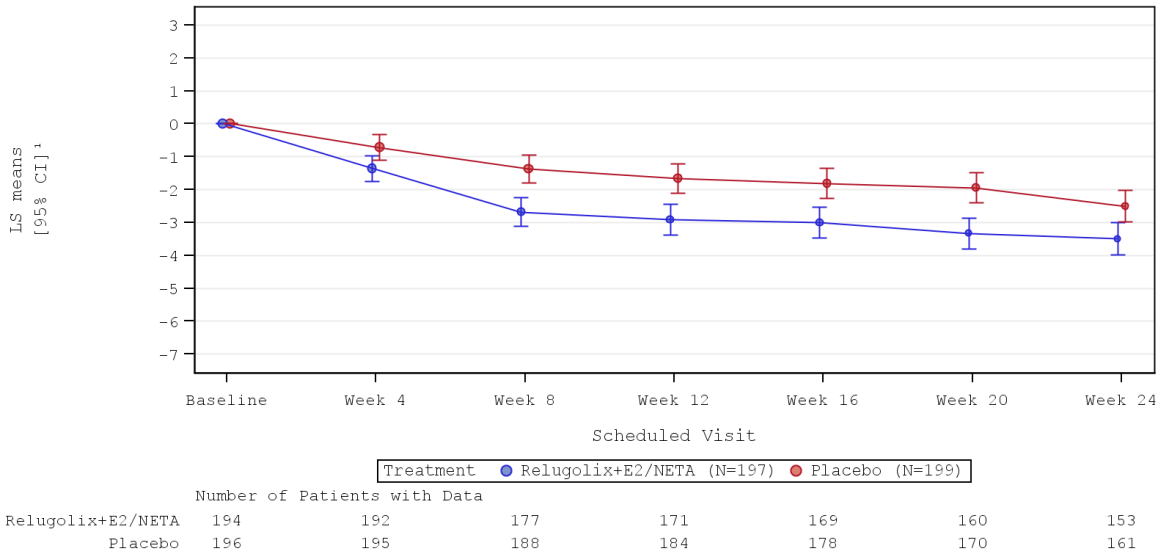
Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

a) hispanisch bzw. lateinamerikanisch



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	52	52	50	50	47	46	46
Placebo	54	53	50	50	48	49	47

b) nicht hispanisch bzw. lateinamerikanisch

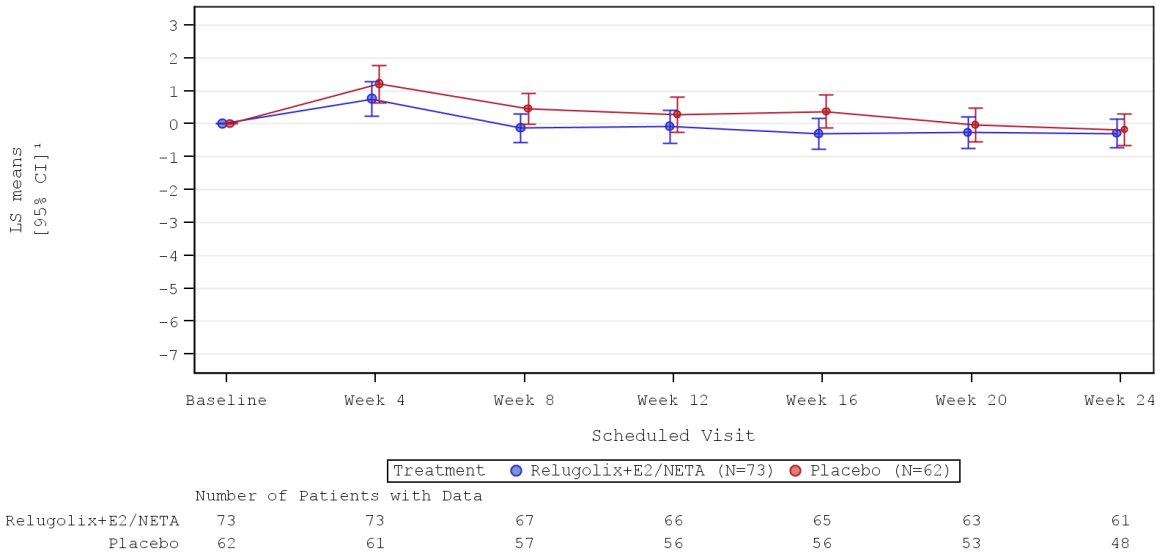


Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	194	192	177	171	169	160	153
Placebo	196	195	188	184	178	170	161

Abbildung 4-134: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – Ethnizität

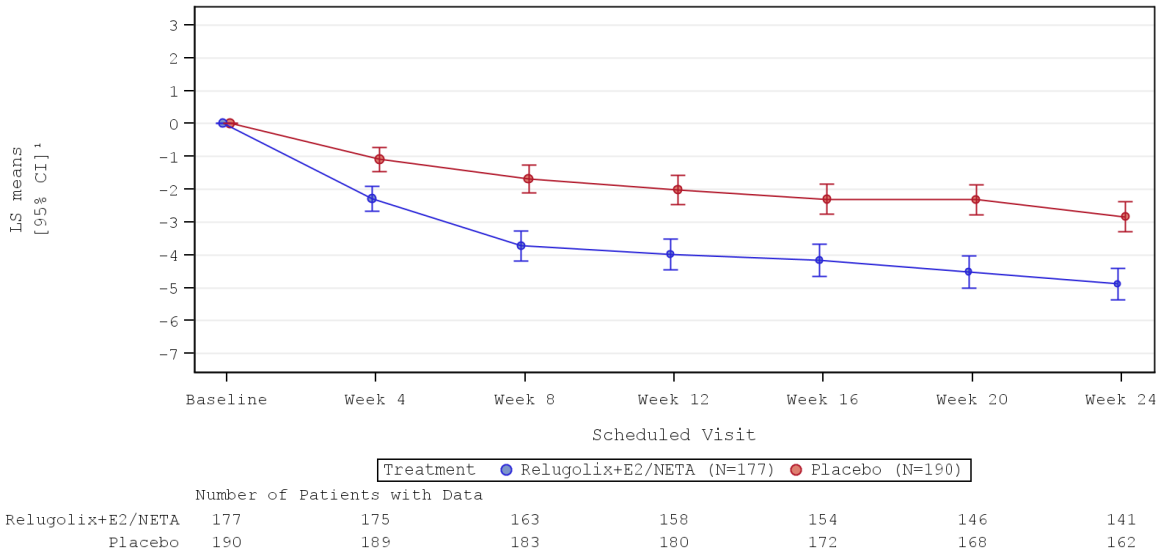
Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

a) NRS-Score < 4



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	73	73	67	66	65	63	61
Placebo	62	61	57	56	56	53	48

b) NRS-Score ≥ 4



Number of Patients with Data							
Relugolix+E2/NETA	177	175	163	158	154	146	141
Placebo	190	189	183	180	172	168	162

Abbildung 4-135: Verlaufskurve für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ – NRS-Score

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo. Die relativen Gewichte zur Berechnung der Heterogenitätsmaße basieren auf der Inversen Varianz Methodik.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Gesamteffekt							
Alter							
< 40 Jahre							
Relugolix+E2/NETA	62	Woche 0	60 (96,8)	6,2 (3,36)	-2,38 (0,330)	-0,55 [-1,42; 0,32] 0,2127	-0,18 [-0,52; 0,16]
		Gesamt	62 (100,0)	4,0 (2,86)			
Placebo	78	Woche 0	76 (97,4)	5,9 (3,18)	-1,83 (0,296)		
		Gesamt	76 (97,4)	4,3 (2,67)			
≥ 40 Jahre							
Relugolix+E2/NETA	191	Woche 0	190 (99,5)	5,4 (3,24)	-2,93 (0,191)	-1,60 [-2,14; -1,07] < 0,0001	-0,52 [-0,73; -0,31]
		Gesamt	189 (99,0)	2,5 (2,28)			
Placebo	178	Woche 0	176 (98,9)	5,7 (2,88)	-1,32 (0,196)		
		Gesamt	178 (100,0)	4,4 (2,62)			
Ethnizität							
hispanisch bzw. lateinamerikanisch							
Relugolix+E2/NETA	52	Woche 0	52 (100,0)	5,8 (3,46)	-3,06 (0,352)	-2,23 [-3,20; -1,26] < 0,0001	-0,73 [-1,12; -0,33]
		Gesamt	52 (100,0)	2,9 (2,55)			
Placebo	55	Woche 0	54 (98,2)	6,1 (3,04)	-0,83 (0,347)		
		Gesamt	54 (98,2)	5,3 (2,75)			
nicht hispanisch bzw. lateinamerikanisch							
Relugolix+E2/NETA	197	Woche 0	194 (98,5)	5,6 (3,23)	-2,79 (0,189)	-1,13 [-1,65; -0,60] < 0,0001	-0.37 [-0.57; -0.17]
		Gesamt	195 (99,0)	2,9 (2,49)			
Placebo	199	Woche 0	196 (98,5)	5,6 (2,95)	-1,66 (0,186)		
		Gesamt	198 (99,5)	4,1 (2,52)			
NRS-Score							
< 4							
Relugolix+E2/NETA	73	Woche 0	73 (100,0)	1,3 (1,11)	-0,27 (0,254)	-0,59 [-1,33; 0,15] 0,1170	-0,22 [-0,55; 0,12]
		Gesamt	73 (100,0)	1,3 (1,46)			
Placebo	62	Woche 0	62 (100,0)	1,6 (1,18)	0,32 (0,276)		
		Gesamt	61 (98,4)	2,1 (1,88)			

≥ 4							
Relugolix+E2/NETA	177	Woche 0	177 (100,0)	7,3 (2,01)	-3,85 (0,167)	-1,81 [-2,27; -1,36] < 0,0001	-0,67 [-0,88; -0,46]
		Gesamt	175 (98.9)	3.5 (2.54)			
Placebo	190	Woche 0	190 (100.0)	7.1 (1.98)	-2.03 (0.160)		
		Gesamt	189 (99.5)	5.1 (2.42)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.

[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.

Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

4.3.1.3.2.1.4 UFS-QoL *Symptom Severity*-Skala

4.3.1.3.2.1.4.1 Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala

Für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ zeigen die Subgruppen „Uterusvolumen“, und „MBL-Volumen“ jeweils einen statistisch signifikanten Interaktionsterm. Diese Subgruppenanalysen werden daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalysen des Endpunkts „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ nach „Uterusvolumen“ und „MBL-Volumen“ zeigen, dass die jeweiligen Effektschätzer der Merkmalsausprägungen dieser Subgruppen gleichgerichtet sind. Es besteht statistisch ein signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Die Subgruppenanalysen spiegeln somit die Ergebnisse für diesen Endpunkt in der Gesamtpopulation wider. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die genannten Subgruppen ausgegangen.

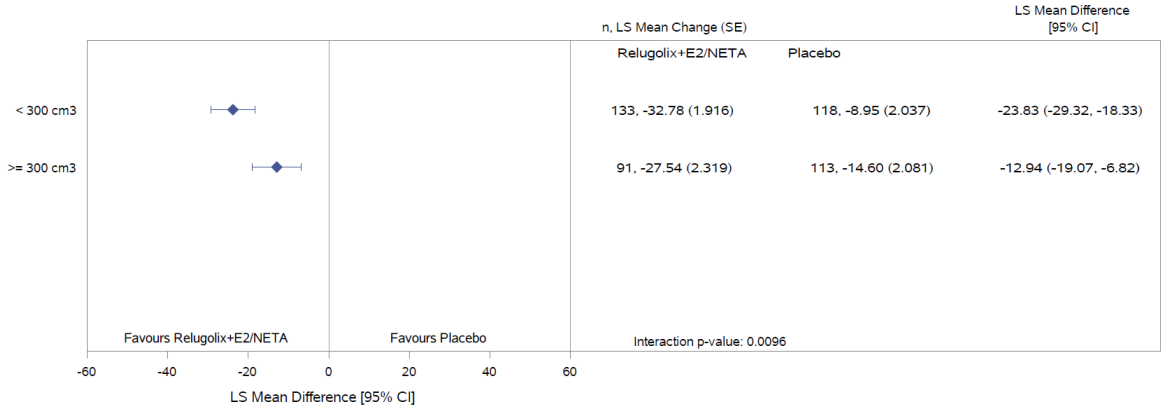


Abbildung 4-136: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ – Uterusvolumen

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

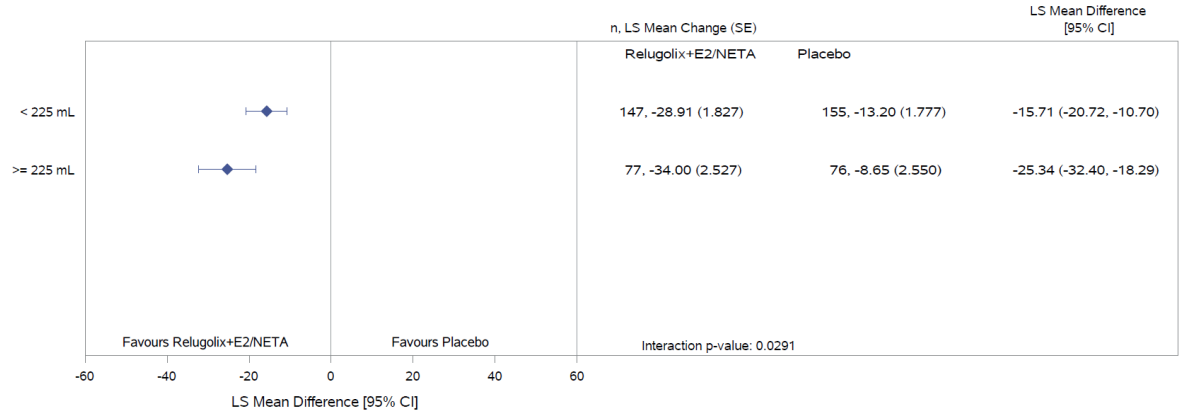
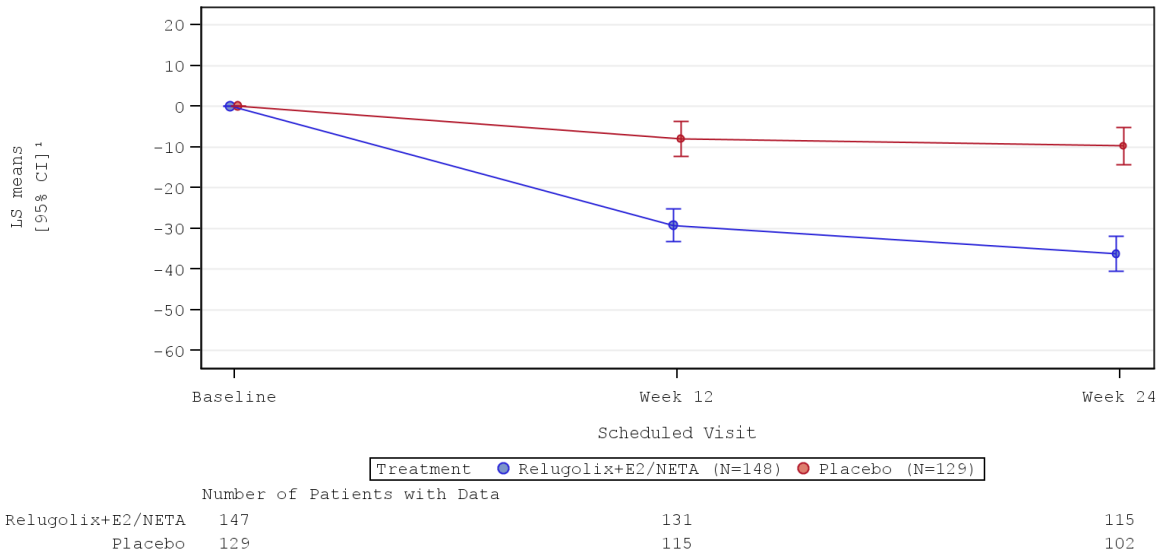


Abbildung 4-137: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ – MBL-Volumen

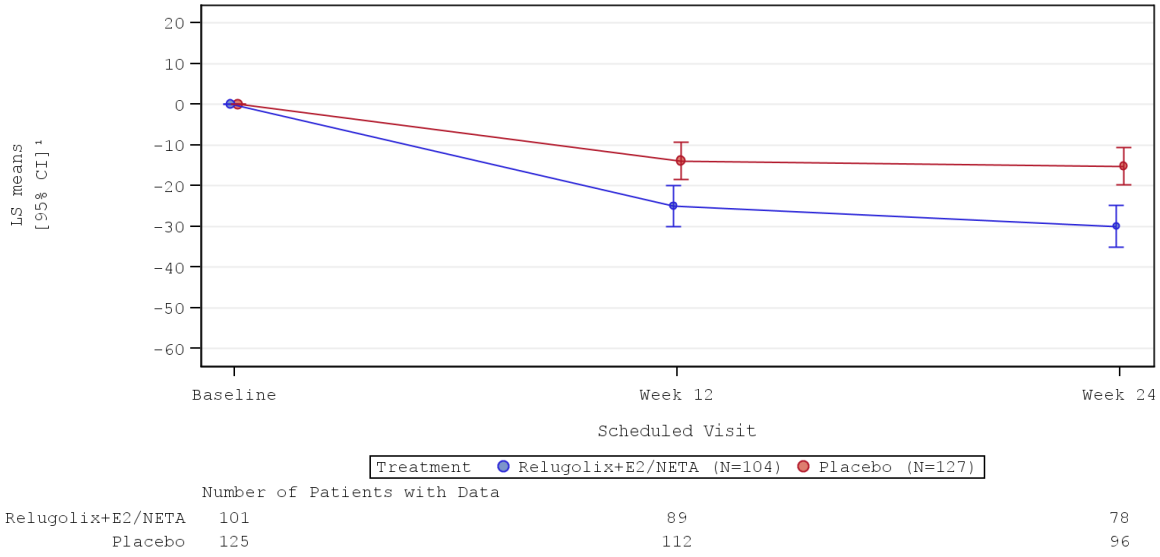
Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo.
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

a) Uterusvolumen < 300 cm^3



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	147	131	115
Placebo	129	115	102

b) Uterusvolumen ≥ 300 cm^3

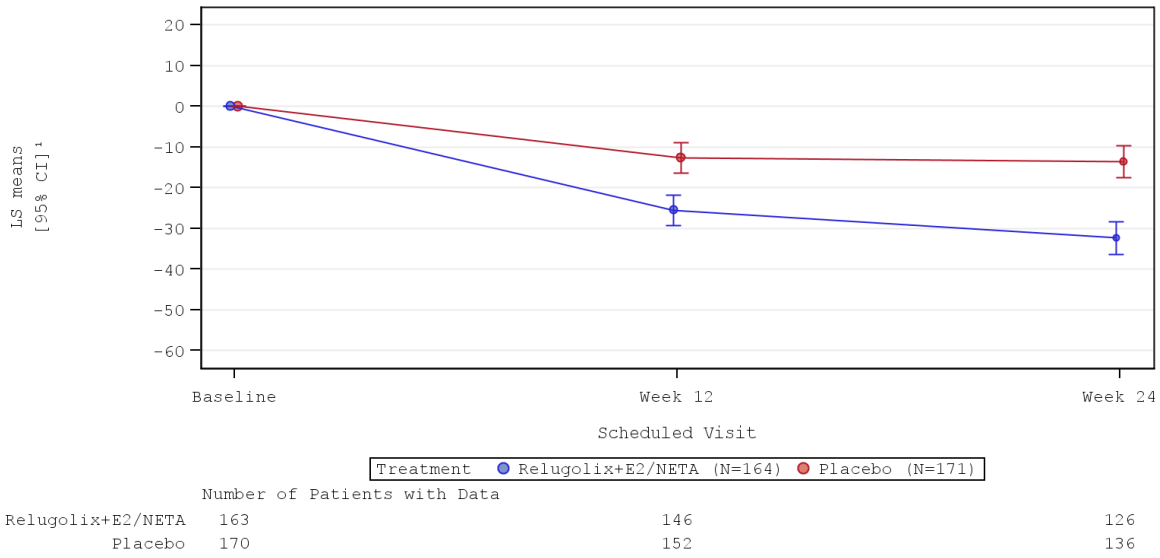


Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	101	89	78
Placebo	125	112	96

Abbildung 4-138: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ – Uterusvolumen

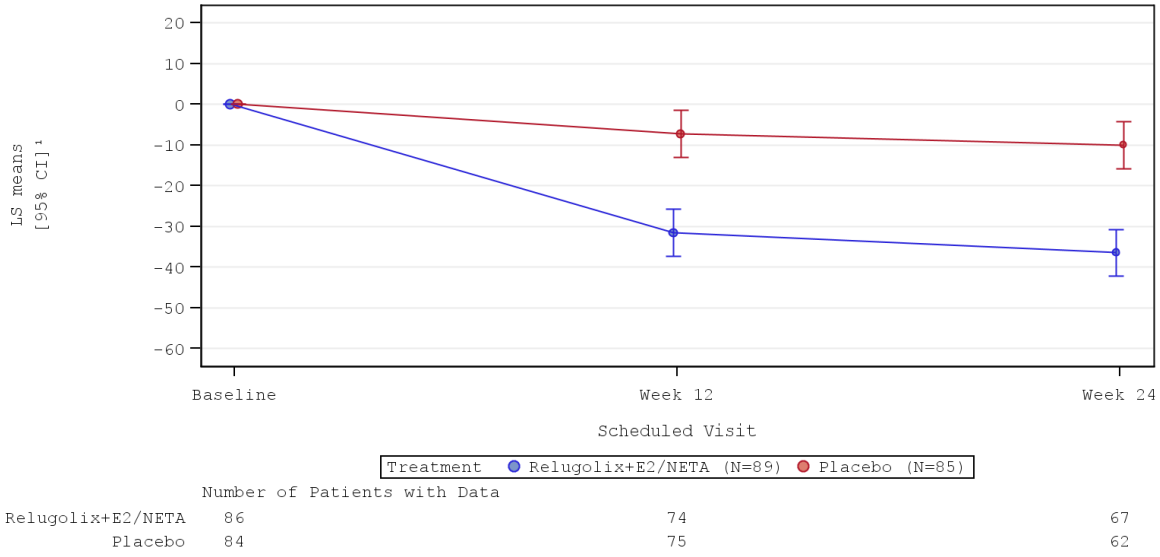
Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) MBL-Volumen < 225 ml



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	163	146	126
Placebo	170	152	136

b) MBL-Volumen ≥ 225 ml



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	86	74	67
Placebo	84	75	62

Abbildung 4-139: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ – MBL-Volumen

Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Gesamteffekt							
Uterusvolumen							
< 300 cm³							
Relugolix+E2/NETA	148	Woche 0	147 (99,3)	56,7 (21,78)	-32,78 (1,916)	-23,83 [-29,32; -18,33] < 0,0001	-1,00 [-1,26; -0,73]
		Gesamt	134 (90,5)	23,8 (20,26)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	58,6 (19,01)	-8,95 (2,037)		
		Gesamt	118 (91,5)	49,9 (20,05)			
≥ 300 cm³							
Relugolix+E2/NETA	104	Woche 0	101 (97,1)	59,2 (20,72)	-27,54 (2,319)	-12,94 [-19,07; -6,82] < 0,0001	-0,54 [-0,82; -0,26]
		Gesamt	94 (90,4)	33,3 (21,93)			
Placebo	127	Woche 0	125 (98,4)	62,6 (19,38)	-14,60 (2,081)		
		Gesamt	115 (90,6)	47,5 (19,65)			
MBL-Volumen							
< 225 ml							
Relugolix+E2/NETA	164	Woche 0	163 (99,4)	55,6 (20,00)	-28,91 (1,827)	-15,71 [-20,72; -10,70] < 0,0001	-0,66 [-0,89; -0,43]
		Gesamt	148 (90,2)	26,9 (21,05)			
Placebo	171	Woche 0	170 (99,4)	61,7 (19,31)	-13,20 (1,777)		
		Gesamt	156 (91,2)	48,5 (19,49)			

≥ 225 ml							
Relugolix+E2/NETA	89	Woche 0	86 (96,6)	61,9 (23,21)	-34,00 (2,527)	-25,34 [-32,40; -18,29] < 0,0001	-1,06 [-1,39; -0,72]
		Gesamt	80 (89,9)	29.2 (22,19)			
Placebo	85	Woche 0	84 (98,8)	58.3 (19,05)	-8.65 (2,550)		
		Gesamt	77 (90,6)	49.1 (20,67)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.

Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

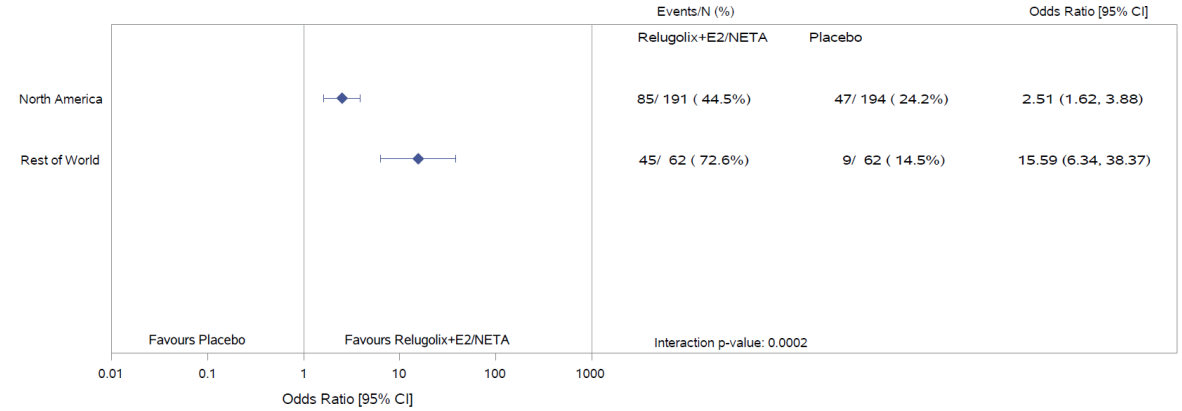
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

4.3.1.3.2.1.4.2 Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala

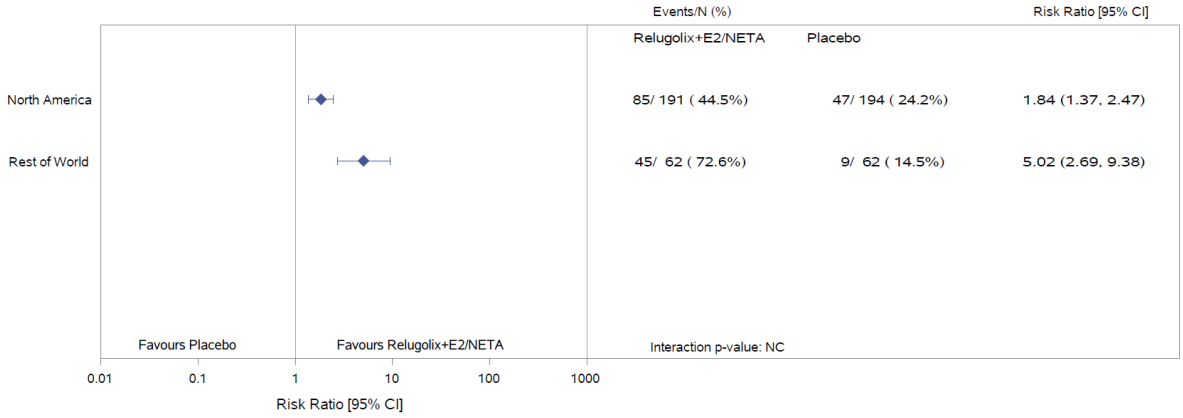
Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ zeigen die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt.

Alle hier dargestellten Subgruppenanalysen des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ nach „Region I“ und „Region II“ zeigen jeweils, dass die beiden Effektschätzer gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I oder die Region II ausgegangen.

a)



b)



c)

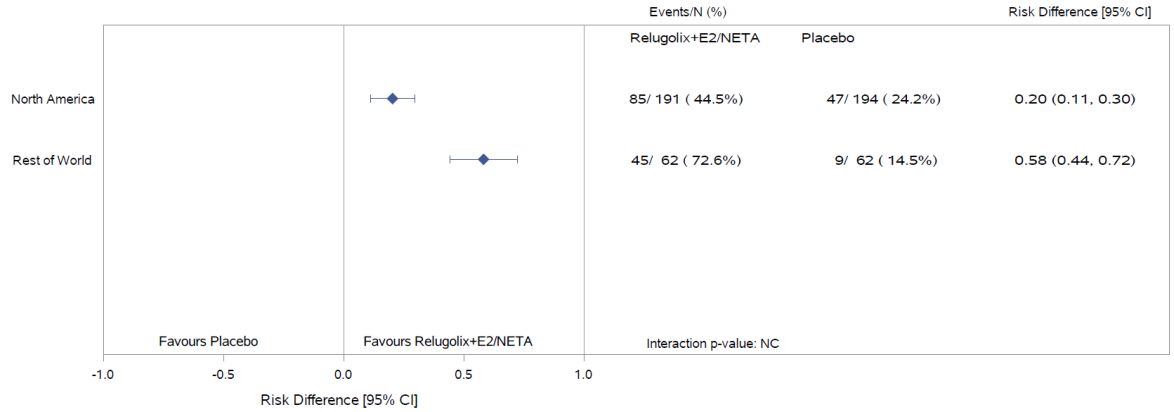
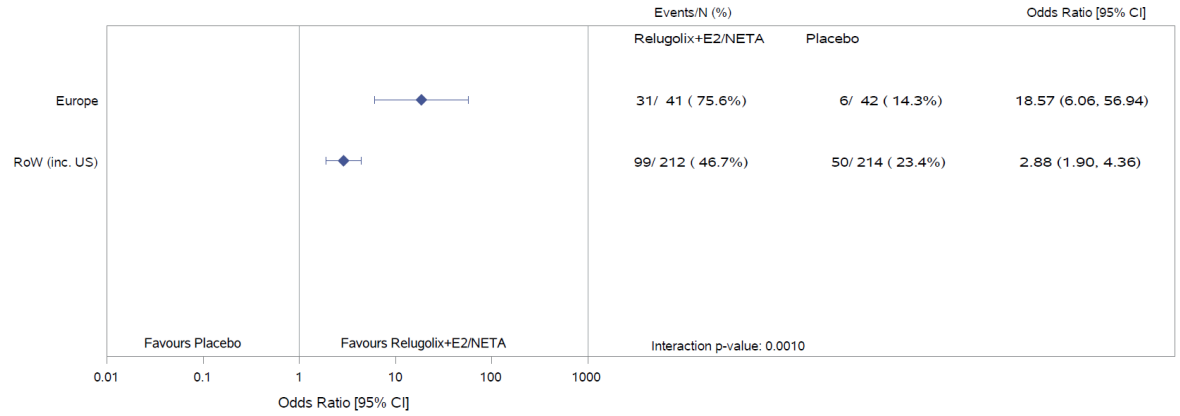


Abbildung 4-140: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ – Region I

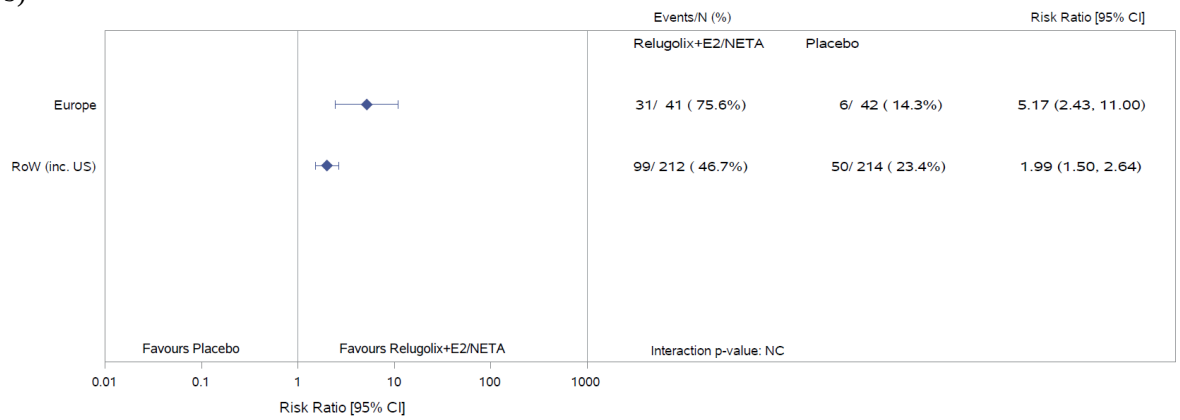
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

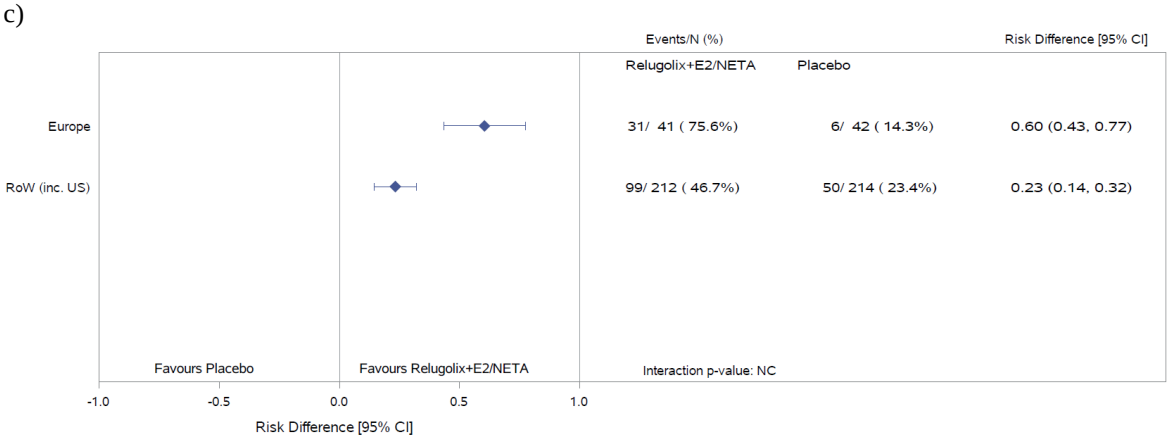


Abbildung 4-141: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ – Region II

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

Tabelle 4-191: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	191	85 (44,5)	2,51 [1,62; 3,88]	1,84 [1,37; 2,47]	0,20 [0,11; 0,30]	< 0,0001
Placebo	194	47 (24,2)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	62	45 (72,6)	15,59 [6,34; 38,37]	5,02 [2,69; 9,38]	0,58 [0,44; 0,72]	< 0,0001
Placebo	62	9 (14,5)				
Region II						
Europa						
Relugolix+E2/NETA	41	31 (75,6)	18,57 [6,06; 56,94]	5,17 [2,43; 11,00]	0,60 [0,43; 0,77]	< 0,0001
Placebo	42	6 (14,3)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	212	99 (46,7)	2,88 [1,90; 4,36]	1,99 [1,50; 2,64]	0,23 [0,14; 0,32]	< 0,0001
Placebo	214	50 (23,4)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.2.1.5 UFS-QoL *Bleeding and Pelvic Discomfort*-(BPD-)Skala

4.3.1.3.2.1.5.1 Veränderung des Scores auf der BPD-Skala

Für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ zeigt die Subgruppe „Uterusvolumen“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm. Diese Subgruppenanalyse wird daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalysen dieses Endpunktes nach „Uterusvolumen“ zeigt, dass die Effektschätzer der Merkmalsausprägungen dieser Subgruppe gleichgerichtet sind. Es besteht statistisch ein signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die genannte Subgruppe ausgegangen. Die Ergebnisse entsprechen der Analyse der Gesamtpopulation.

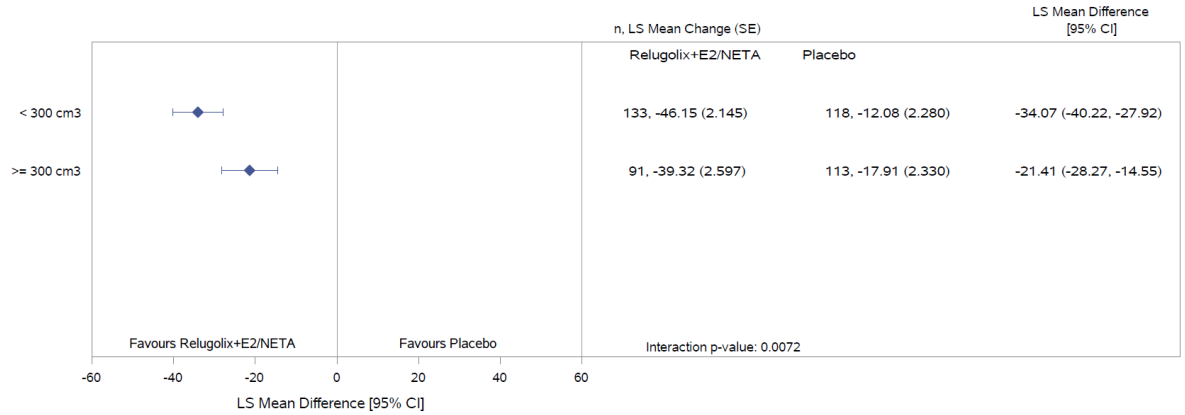
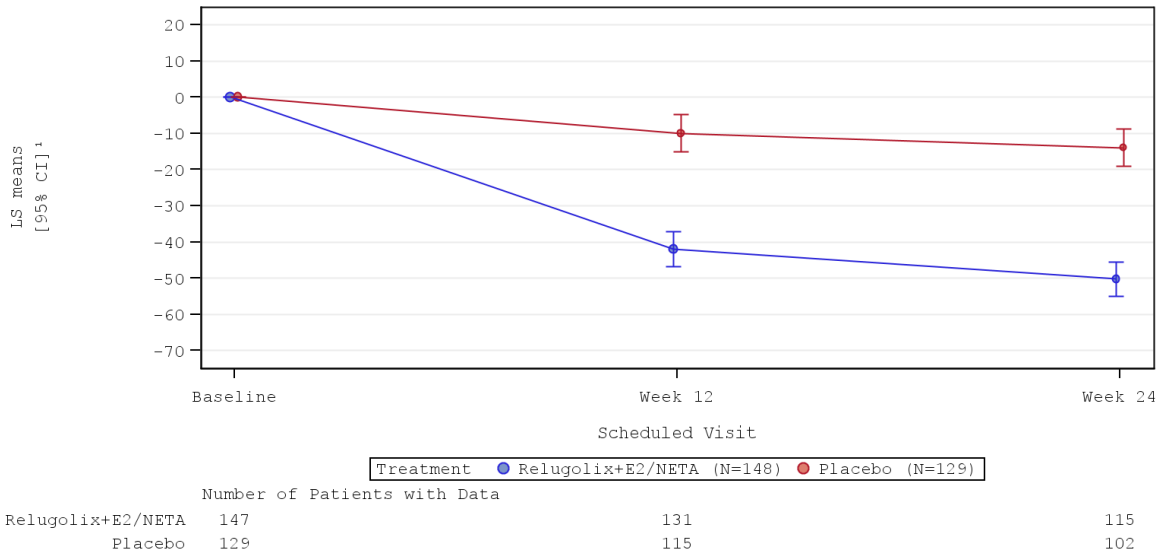


Abbildung 4-142: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ – Uterusvolumen

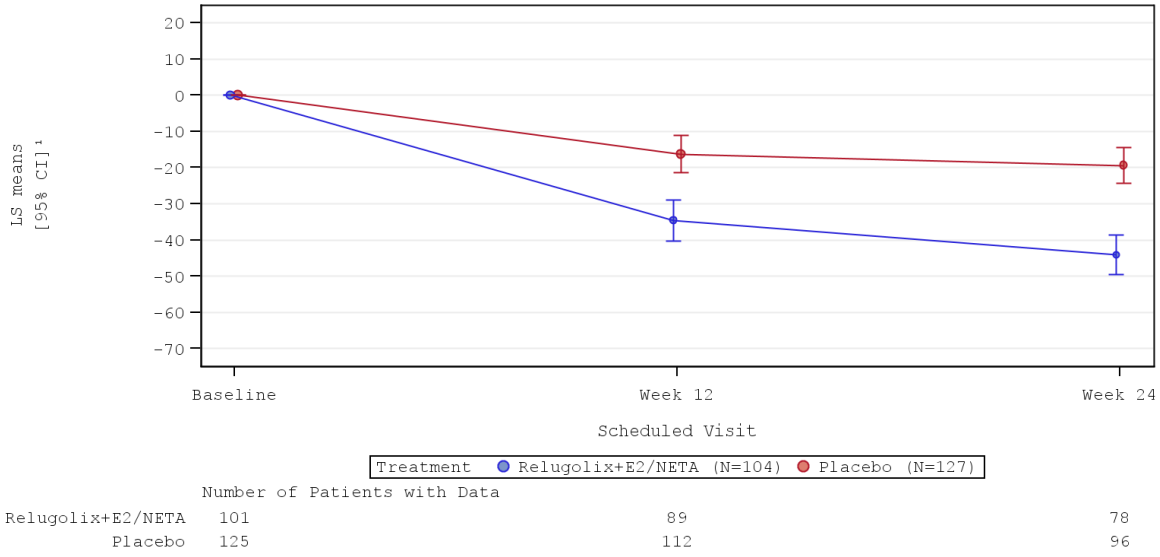
Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo.
CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

a) Uterusvolumen < 300 cm^3



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	147	131	115
Placebo	129	115	102

b) Uterusvolumen ≥ 300 cm^3



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	101	89	78
Placebo	125	112	96

Abbildung 4-143: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ – Uterusvolumen

Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der BPD-Skala							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Gesamteffekt							
Uterusvolumen							
< 300 cm³							
Relugolix+E2/NETA	148	Woche 0	147 (99,3)	68,3 (21,36)	-46,15 (2,145)	-34,07 [-40,22; -27,92] < 0,0001	-1,26 [-1,53; -0,99]
		Gesamt	134 (90,5)	22,4 (22,23)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	69,8 (20,99)	-12,08 (2,280)		
		Gesamt	118 (91,5)	58,2 (23,65)			
≥ 300 cm³							
Relugolix+E2/NETA	104	Woche 0	101 (97,1)	69,2 (21,88)	-39,32 (2,597)	-21,41 [-28,27; -14,55] < 0,0001	-0,79 [-1,08; -0,51]
		Gesamt	94 (90,4)	32,3 (26,29)			
Placebo	127	Woche 0	125 (98,4)	71,7 (20,52)	-17,91 (2,330)		
		Gesamt	115 (90,6)	53,4 (22,44)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.

Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

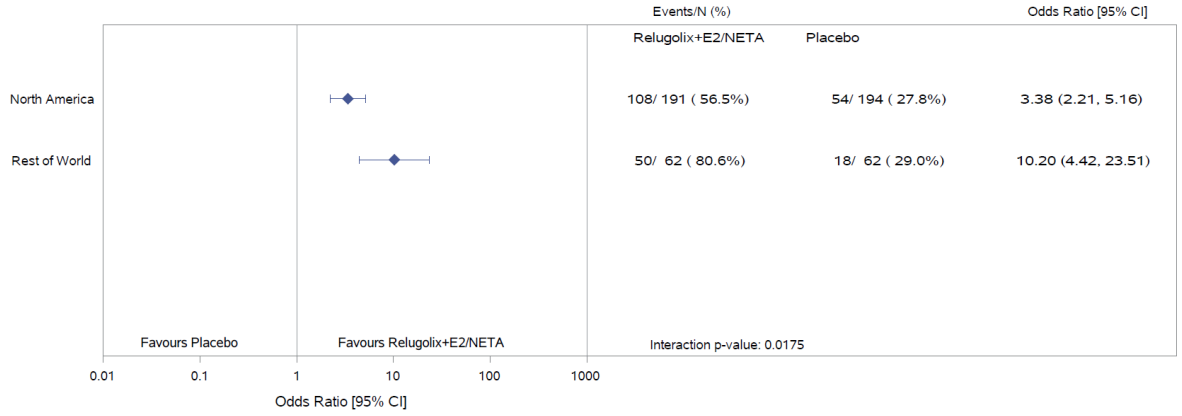
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

4.3.1.3.2.1.5.2 Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala

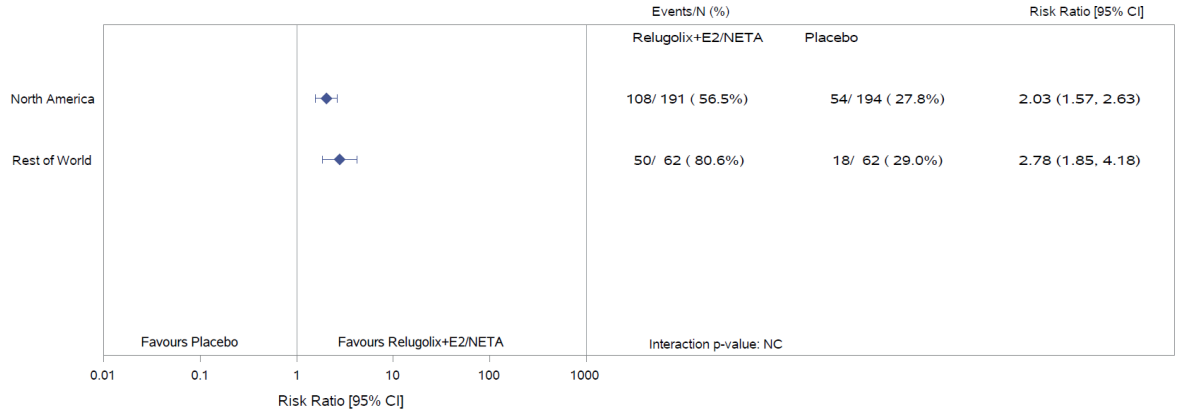
Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ zeigen die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt.

Alle hier dargestellten Subgruppenanalysen des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ nach „Region I“ und „Region II“ zeigen jeweils, dass die beiden Effektschätzer gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I oder die Region II ausgegangen. Die Ergebnisse entsprechen der Analyse der Gesamtpopulation.

a)



b)



c)

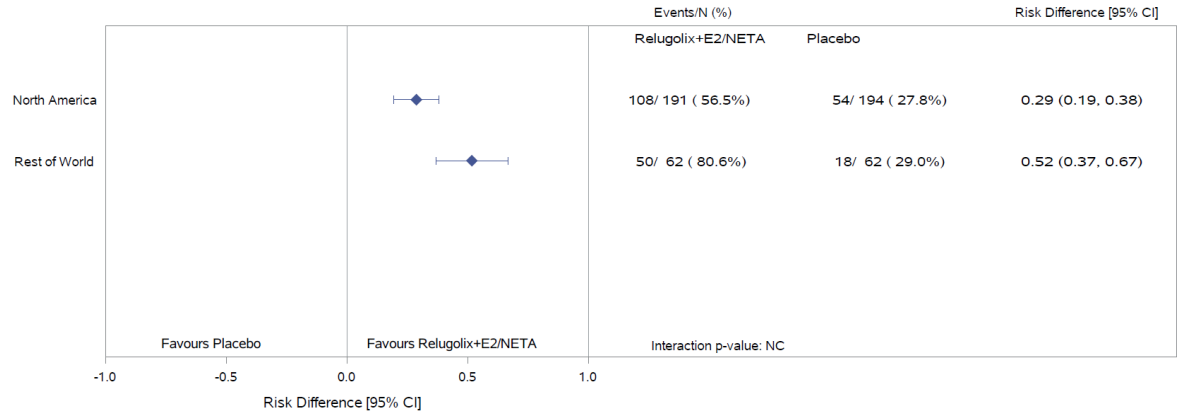
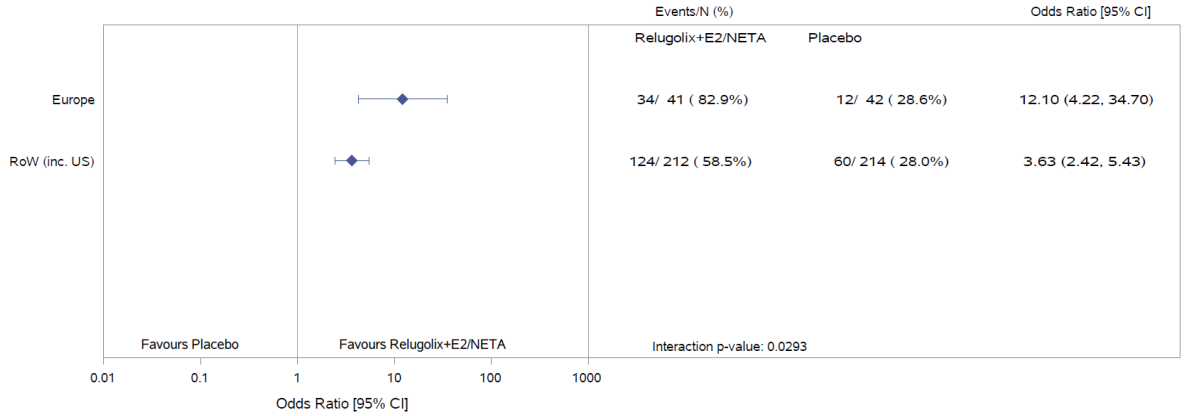


Abbildung 4-144: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ – Region I

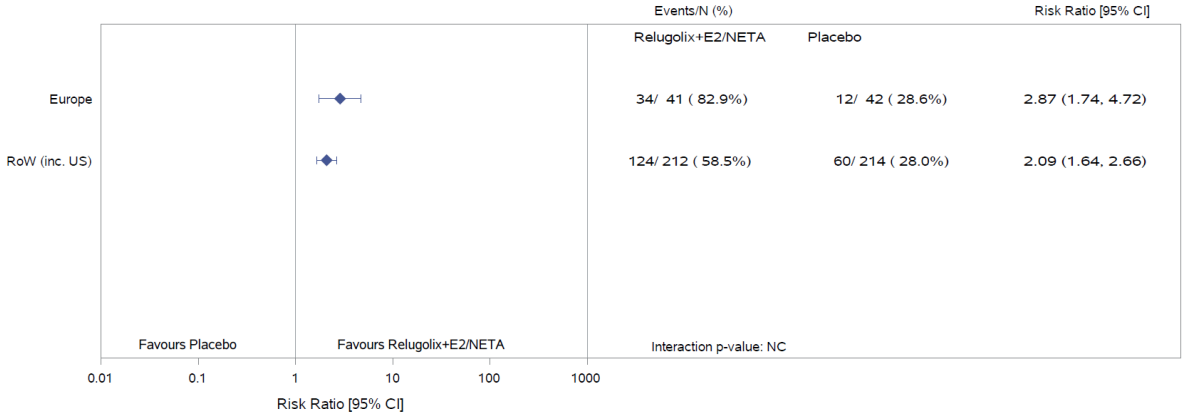
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

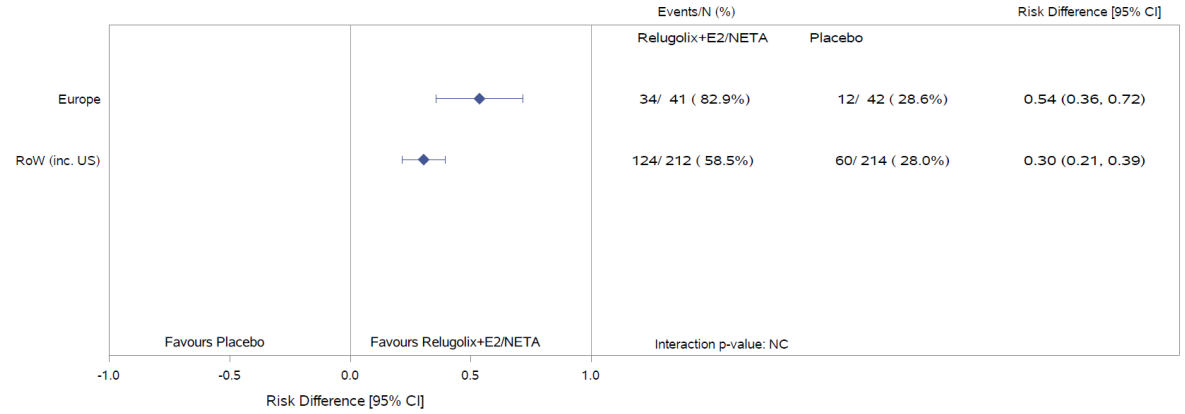


Abbildung 4-145: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ – Region II

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

Tabelle 4-193: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der BPD-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	191	108 (56,5)	3,38 [2,21; 5,16]	2,03 [1,57; 2,63]	0,29 [0,19; 0,38]	< 0,0001
Placebo	194	54 (27,8)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	62	50 (80,6)	10,20 [4,42; 23,51]	2,78 [1,85; 4,18]	0,52 [0,37; 0,67]	< 0,0001
Placebo	62	18 (29,0)				
Region II						
Europa						
Relugolix+E2/NETA	41	34 (82,9)	12,10 [4,22; 34,70]	2,87 [1,74; 4,72]	0,54 [0,36; 0,72]	< 0,0001
Placebo	42	12 (28,6)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	212	124 (58,5)	3,63 [2,42; 5,43]	2,09 [1,64; 2,66]	0,30 [0,21; 0,39]	< 0,0001
Placebo	214	60 (28,0)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

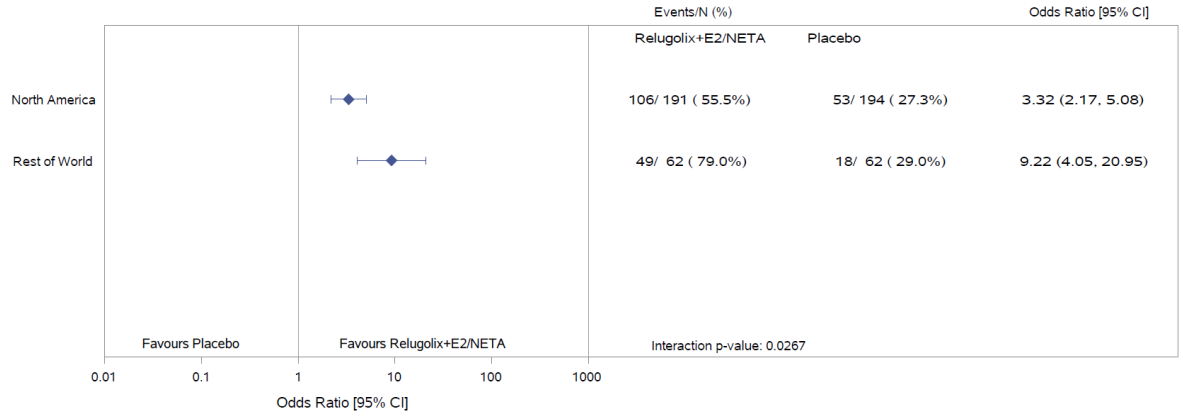
4.3.1.3.2.1.5.3 Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala

Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ zeigen die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt. Es ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine weitere Operationalisierung des in Abschnitt 4.3.1.3.2.1.5.2 dargestellten Endpunktes handelt. Die positiven Interaktionsterme für die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ entsprechen damit den Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.2.1.5.2.

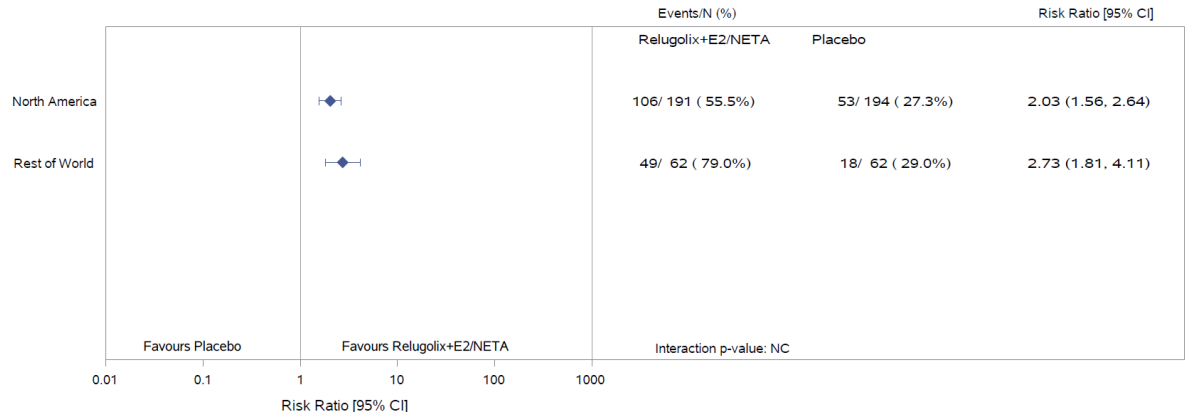
Alle hier dargestellten Subgruppenanalysen des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ nach „Region I“ und „Region II“ zeigen jeweils, dass die beiden Effektschätzer gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I oder die Region II ausgegangen.

a)



b)



c)

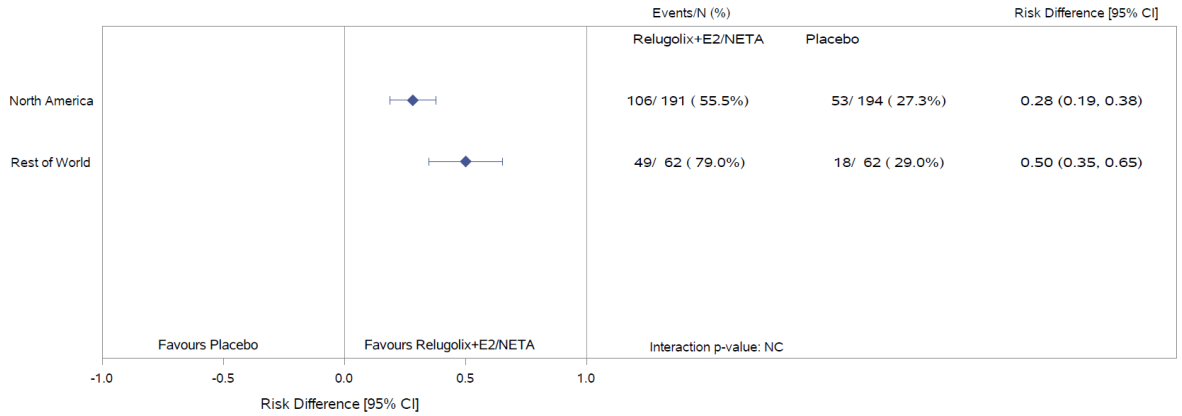
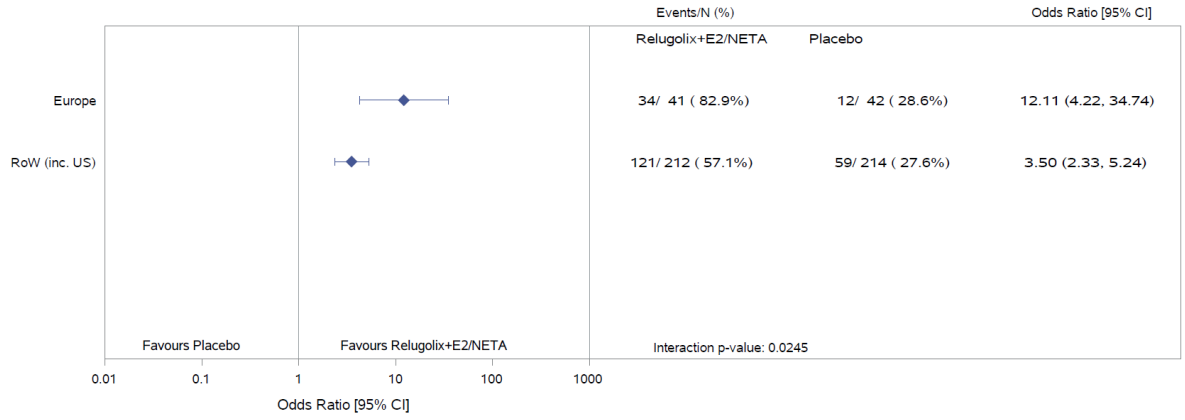


Abbildung 4-146: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ – Region I

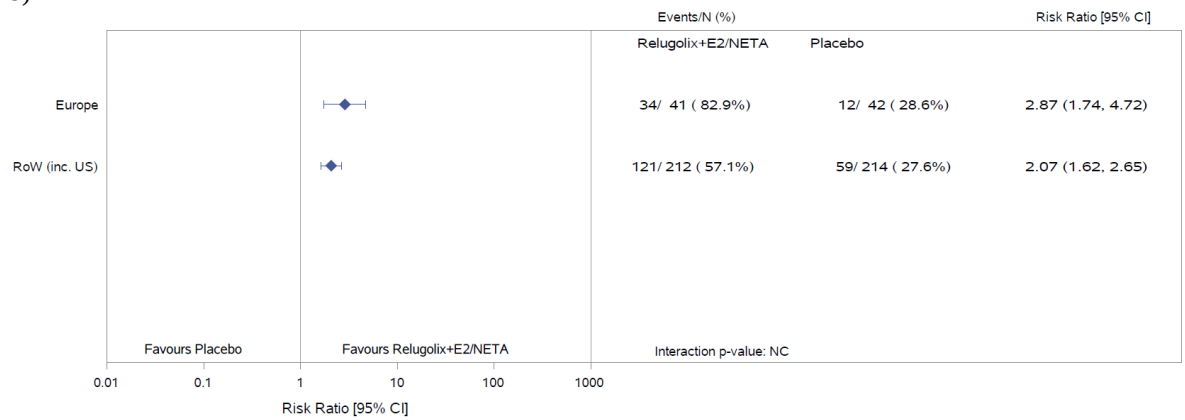
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

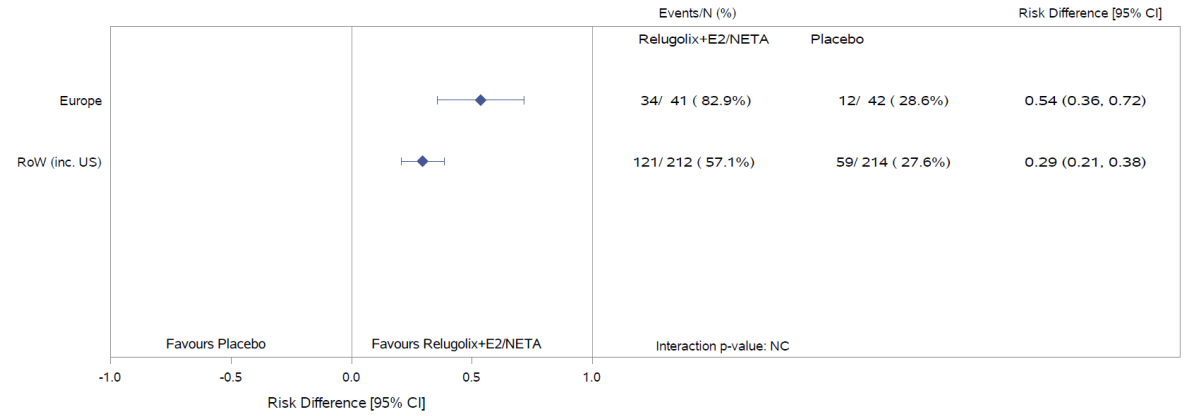


Abbildung 4-147: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ – Region II

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

Tabelle 4-194: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	191	106 (55,5)	3,32 [2,17; 5,08]	2,03 [1,56; 2,64]	0,28 [0,19; 0,38]	< 0,0001
Placebo	194	53 (27,3)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	62	49 (79,0)	9,22 [4,05; 20,95]	2,73 [1,81; 4,11]	0,50 [0,35; 0,65]	< 0,0001
Placebo	62	18 (29,0)				
Region II						
Europa						
Relugolix+E2/NETA	41	34 (82,9)	12,11 [4,22; 34,74]	2,87 [1,74; 4,72]	0,54 [0,36; 0,72]	< 0,0001
Placebo	42	12 (28,6)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	212	121 (57,1)	3,50 [2,33; 5,24]	2,07 [1,62; 2,65]	0,29 [0,21; 0,38]	< 0,0001
Placebo	214	59 (27,6)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

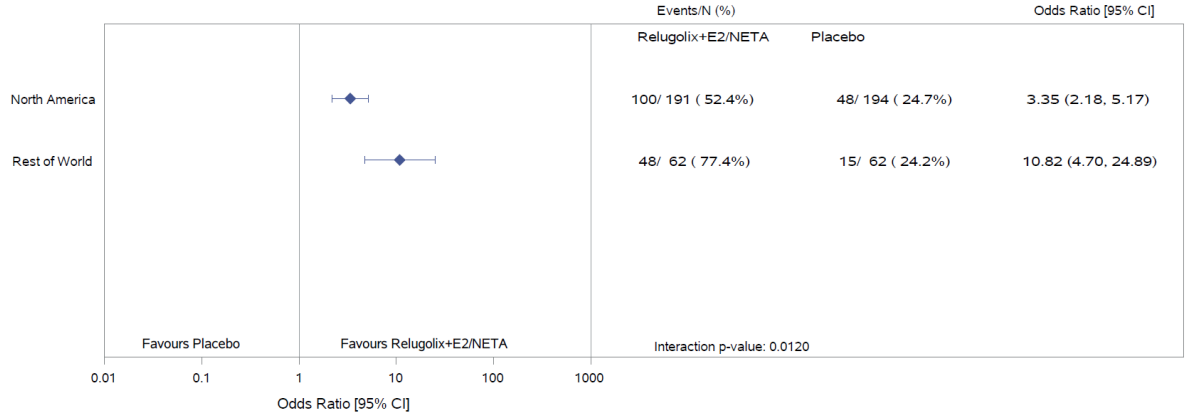
4.3.1.3.2.1.6 UFS-QoL *Activities*-Skala

4.3.1.3.2.1.6.1 Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala

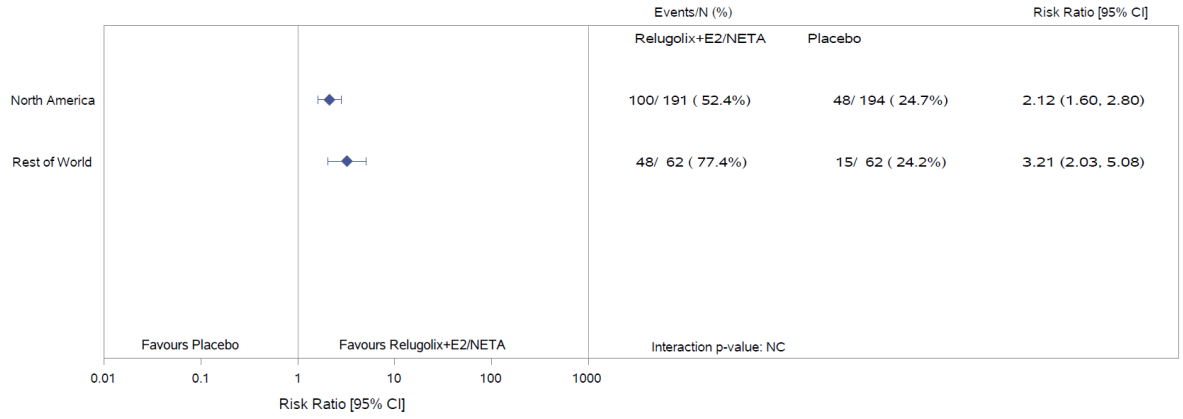
Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ zeigen die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt.

Alle hier dargestellten Subgruppenanalysen des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ nach „Region I“ und „Region II“ zeigen jeweils, dass die beiden Effektschätzer gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I oder die Region II ausgegangen.

a)



b)



c)

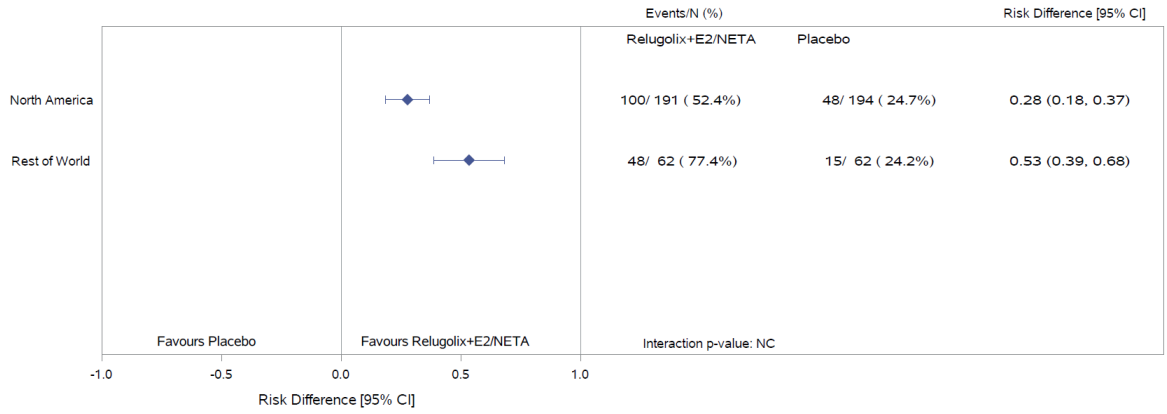
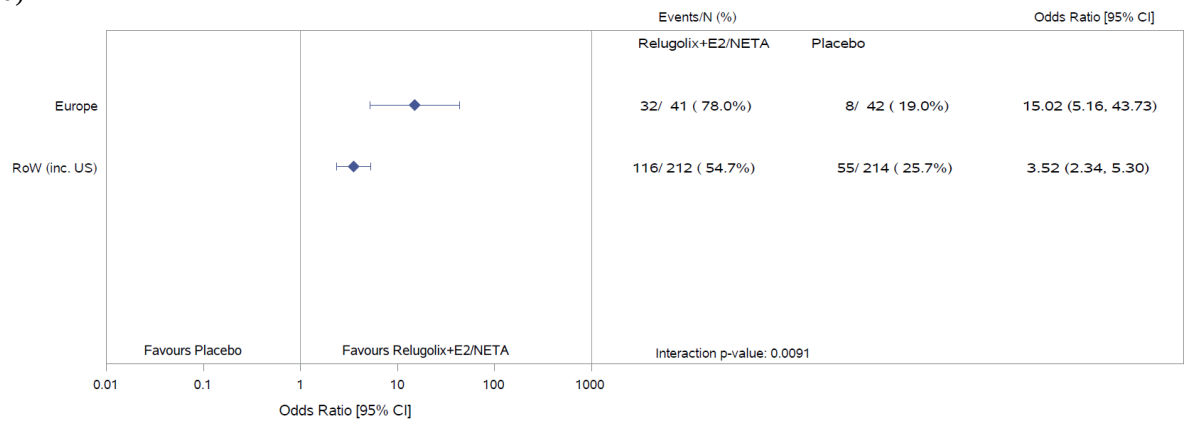


Abbildung 4-148: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ – Region I

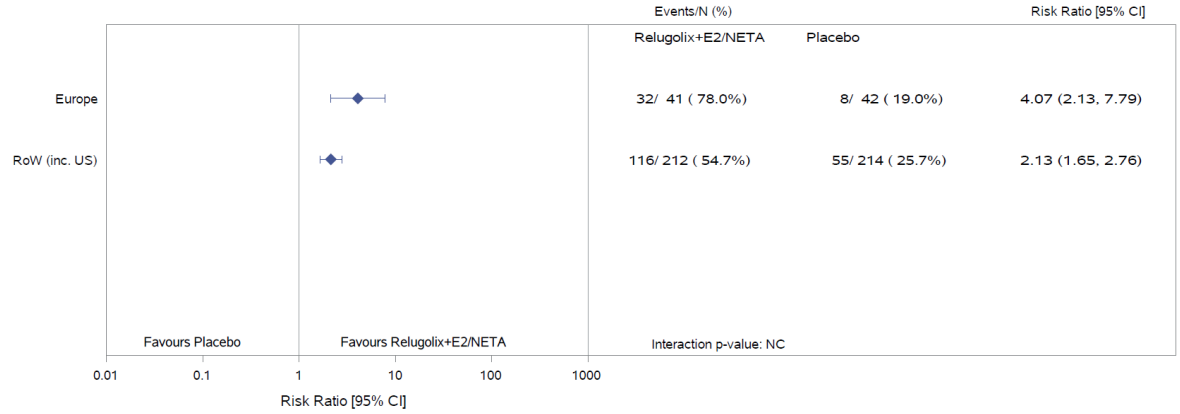
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

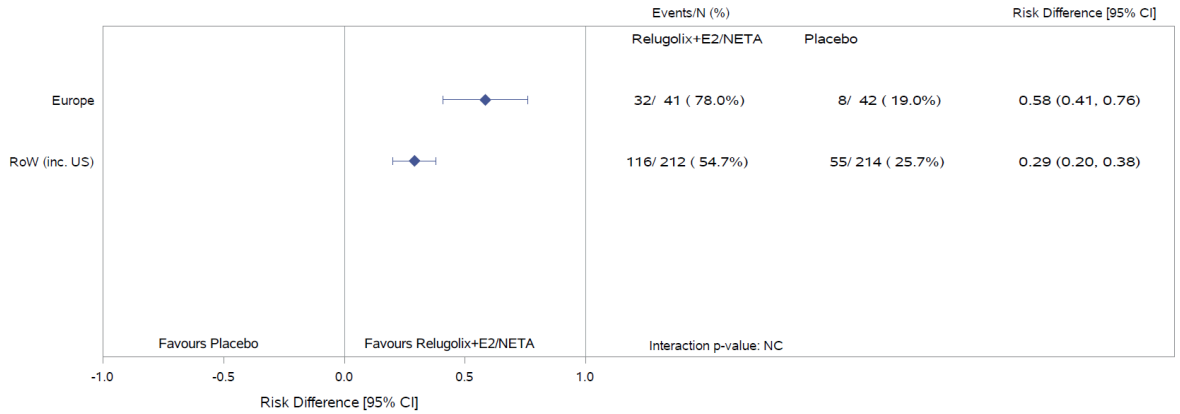


Abbildung 4-149: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ – Region II

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

Tabelle 4-195: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	191	100 (52,4)	3,35 [2,18; 5,17]	2,12 [1,60; 2,80]	0,28 [0,18; 0,37]	< 0,0001
Placebo	194	48 (24,7)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	62	48 (77,4)	10,82 [4,70; 24,89]	3,21 [2,03; 5,08]	0,53 [0,39; 0,68]	< 0,0001
Placebo	62	15 (24,2)				
Region II						
Europa						
Relugolix+E2/NETA	41	32 (78,0)	15,02 [5,16; 43,73]	4,07 [2,13; 7,79]	0,58 [0,41; 0,76]	< 0,0001
Placebo	42	8 (19,0)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	212	116 (54,7)	3,52 [2,34; 5,30]	2,13 [1,65; 2,76]	0,29 [0,20; 0,38]	< 0,0001
Placebo	214	55 (25,7)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

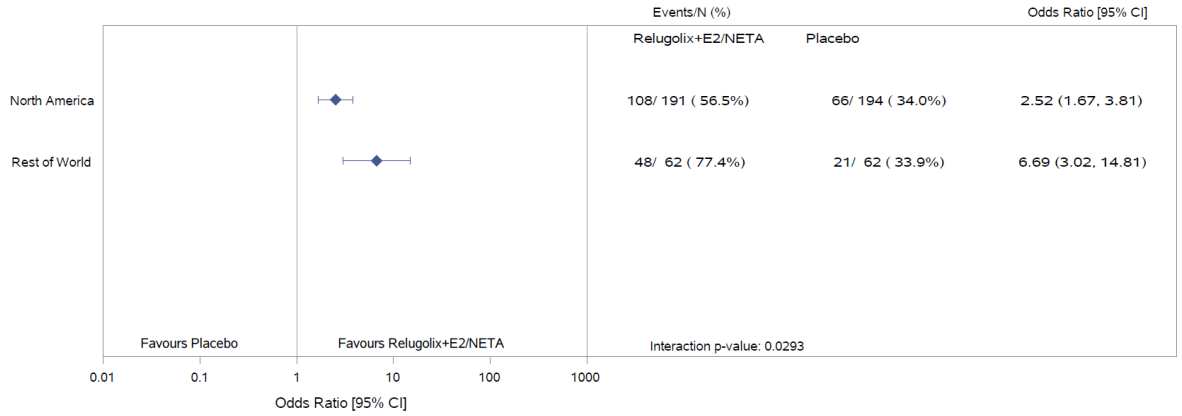
4.3.1.3.2.1.7 UFS-QoL *Revised Activities*-Skala

4.3.1.3.2.1.7.1 Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala

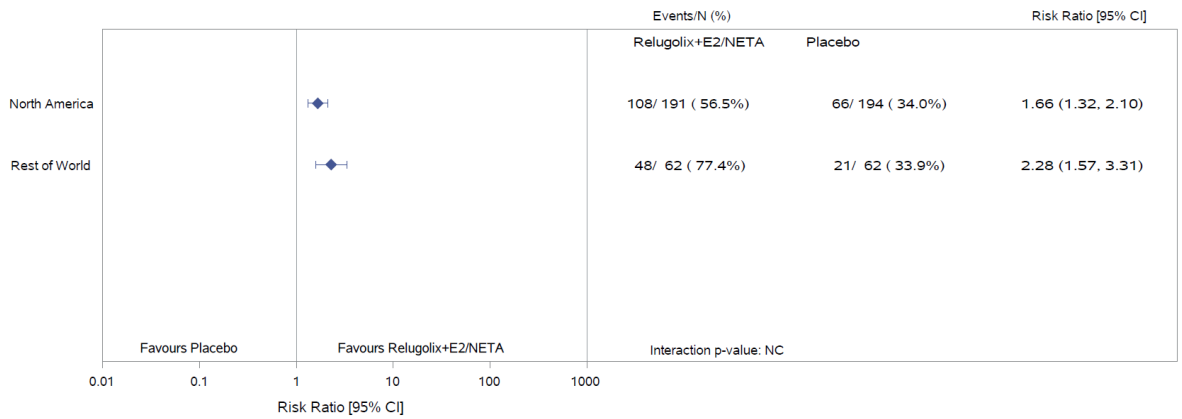
Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ zeigen die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt. Es ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine ähnliche Operationalisierung des bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2.1.6 dargestellten Endpunktes handelt. Während die *Activities*-Skala die Fragen 10, 11, 13, 19, 20, 27 und 29 des UFS-QoL-Fragebogens einschließt, berücksichtigt die *Revised Activities*-Skala nur die Fragen 11, 13, 19, 20 und 27. Die positiven Interaktionsterme für die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ entsprechen damit den Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.2.1.6.

Alle hier dargestellten Subgruppenanalysen des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ nach „Region I“ und „Region II“ zeigen jeweils, dass die beiden Effektschätzer gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I oder die Region II ausgegangen.

a)



b)



c)

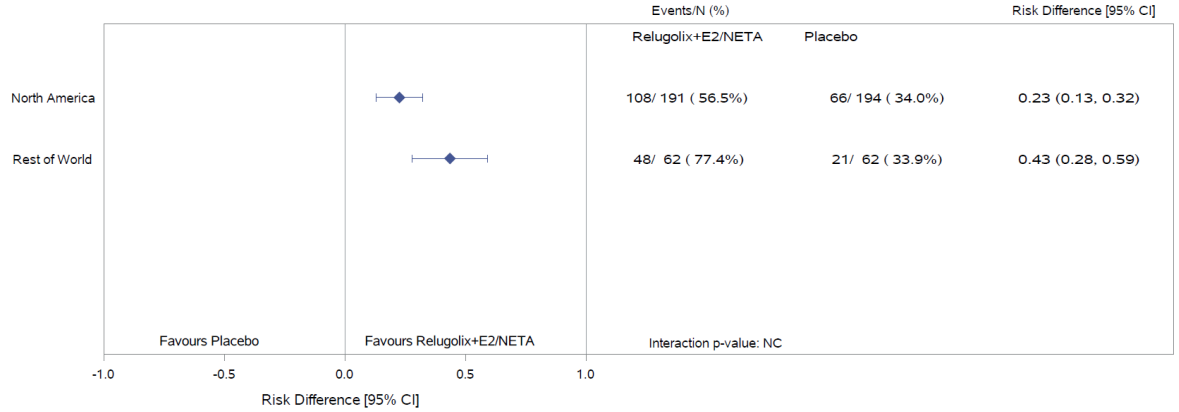
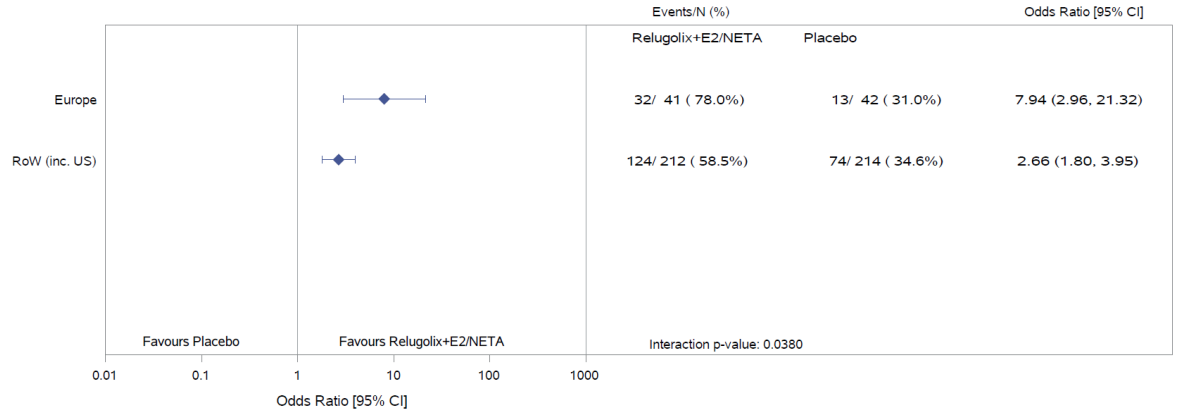


Abbildung 4-150: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ – Region I

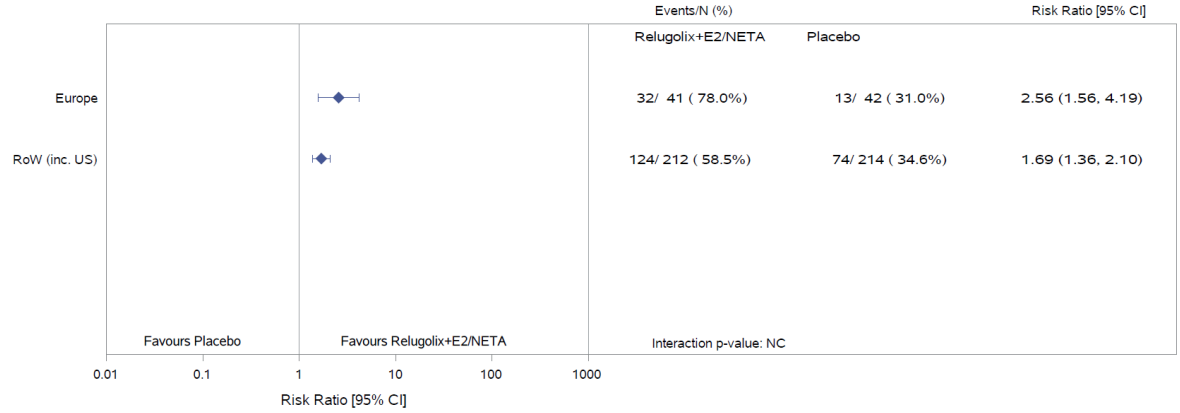
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

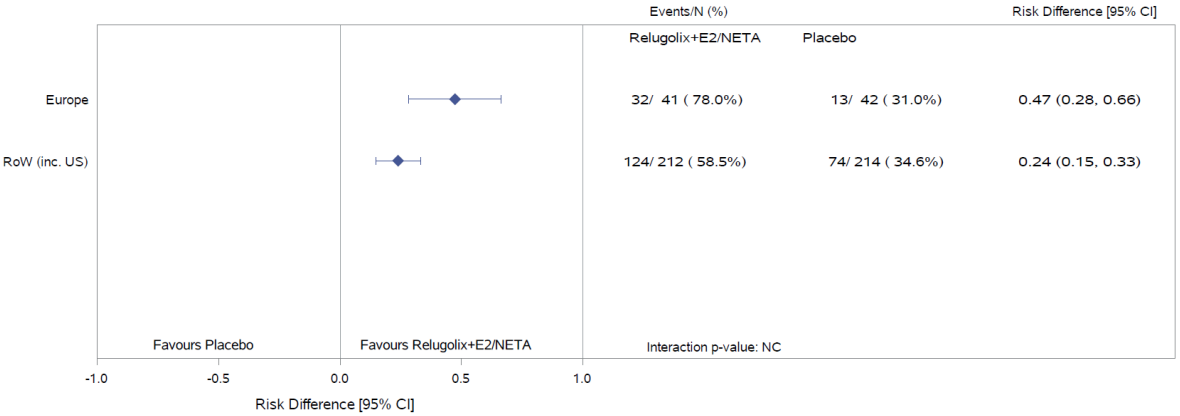


Abbildung 4-151: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ – Region II

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

Tabelle 4-196: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 20 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	191	108 (56,5)	2,52 [1,67; 3,81]	1,66 [1,32; 2,10]	0,23 [0,13; 0,32]	< 0,0001
Placebo	194	66 (34,0)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	62	48 (77,4)	6,69 [3,02; 14,81]	2,28 [1,57; 3,31]	0,43 [0,28; 0,59]	< 0,0001
Placebo	62	21 (33,9)				
Region II						
Europa						
Relugolix+E2/NETA	41	32 (78,0)	7,94 [2,96; 21,32]	2,56 [1,56; 4,19]	0,47 [0,28; 0,66]	< 0,0001
Placebo	42	13 (31,0)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	212	124 (58,5)	2,66 [1,80; 3,95]	1,69 [1,36; 2,10]	0,24 [0,15; 0,33]	< 0,0001
Placebo	214	74 (34,6)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

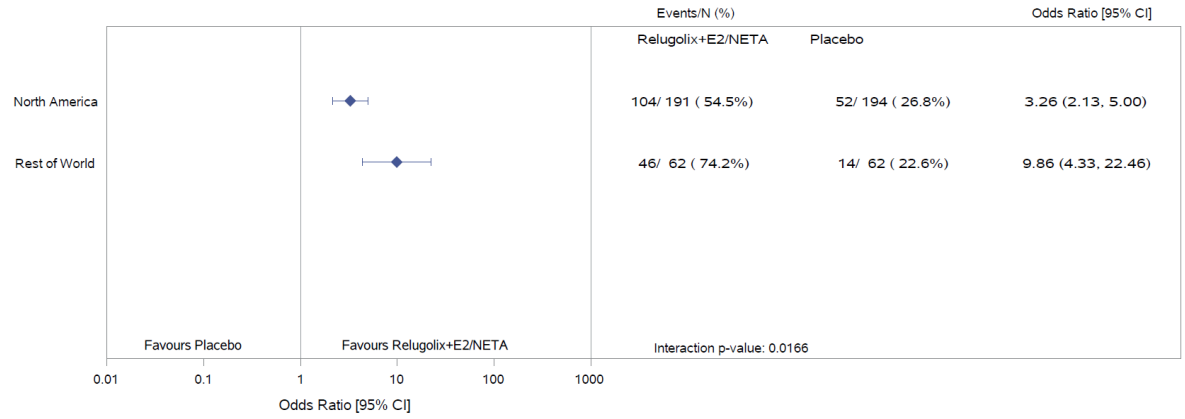
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.2.1.7.2 Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala

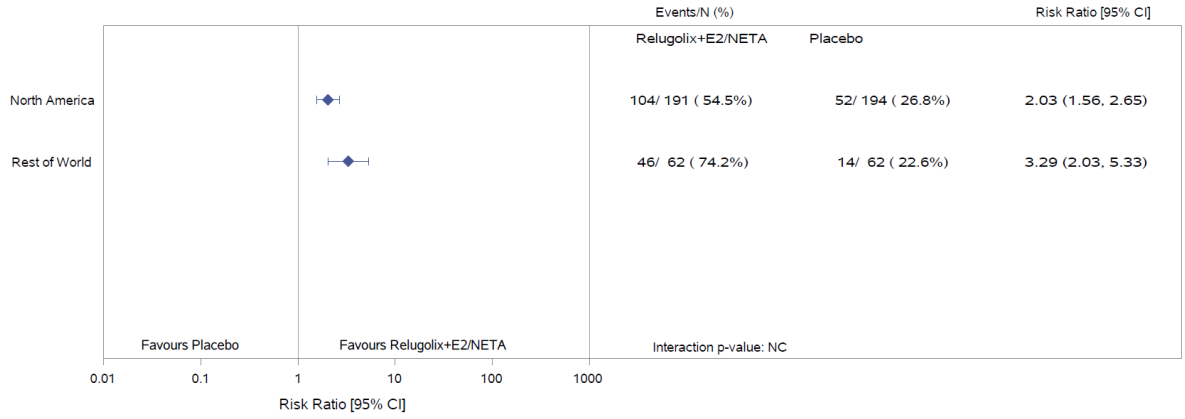
Für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ zeigen die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden daher nachfolgend dargestellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine andere Operationalisierung des in Abschnitt 4.3.1.3.2.1.7.1 dargestellten Endpunktes handelt. Die positiven Interaktionsterme für die Subgruppen „Region I“ und „Region II“ entsprechen damit den Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.2.1.7.1.

Alle hier dargestellten Subgruppenanalysen des Endpunkts „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ nach „Region I“ und „Region II“ zeigen jeweils, dass die beiden Effektschätzer gleichgerichtet sind. Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I oder die Region II ausgegangen. Die Ergebnisse entsprechen der Analyse der Gesamtpopulation.

a)



b)



c)

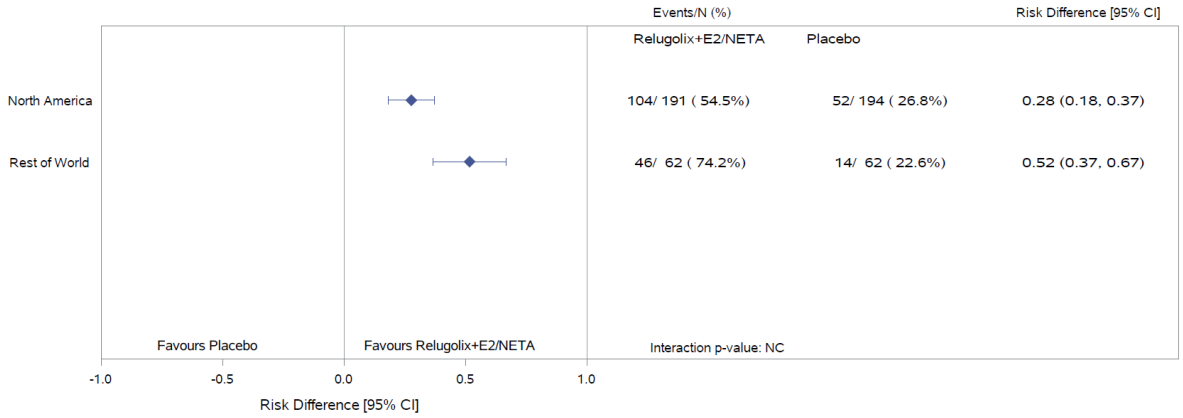
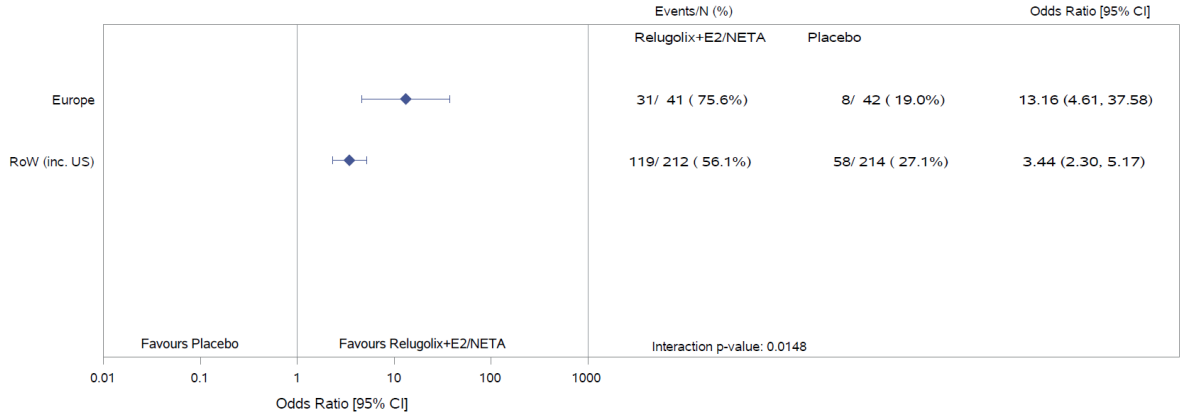


Abbildung 4-152: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ – Region I

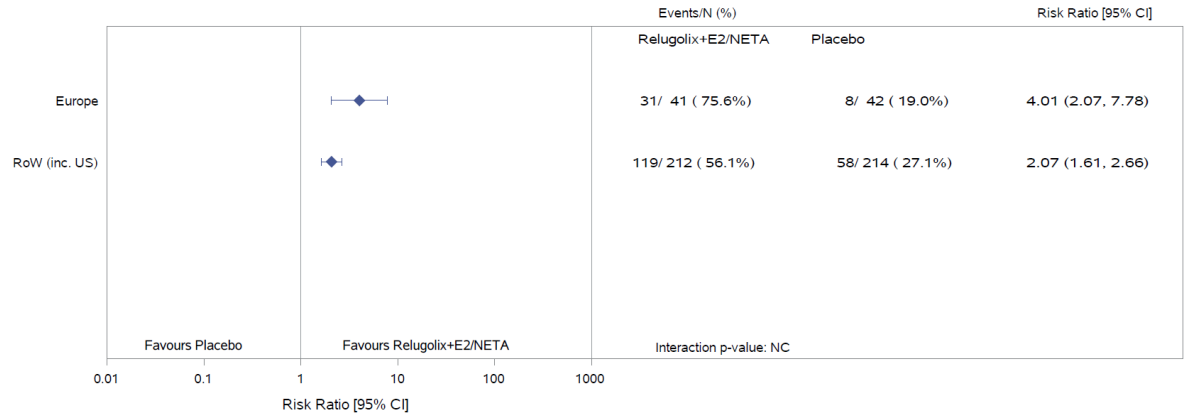
a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population)

a)



b)



c)

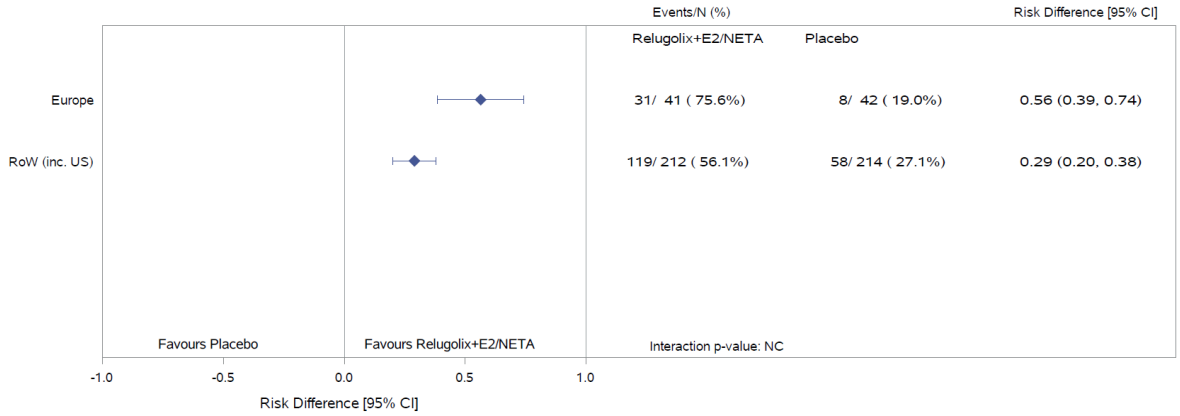


Abbildung 4-153: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ – Region II

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); RoW: *Rest of World*

Tabelle 4-197: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	191	104 (54,5)	3,26 [2,13; 5,00]	2,03 [1,56; 2,65]	0,28 [0,18; 0,37]	< 0,0001
Placebo	194	52 (26,8)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	62	46 (74,2)	9,86 [4,33; 22,46]	3,29 [2,03; 5,33]	0,52 [0,37; 0,67]	< 0,0001
Placebo	62	14 (22,6)				
Region II						
Europa						
Relugolix+E2/NETA	41	31 (75,6)	13,16 [4,61; 37,58]	4,01 [2,07; 7,78]	0,56 [0,39;0,74]	< 0,0001
Placebo	42	8 (19,0)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	212	119 (56,1)	3,44 [2,30; 5,17]	2,07 [1,61; 2,66]	0,29 [0,20; 0,38]	< 0,0001
Placebo	214	58 (27,1)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); NE: Nicht bestimmbar (*Non-Estimable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.2.1.8 UFS-QoL *Self-Consciousness*-Skala

4.3.1.3.2.1.8.1 Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala

Für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ zeigen die Subgruppen „Region I“ und „Uterusvolumen“ jeweils einen statistisch signifikanten Interaktionsterm. Diese Subgruppenanalysen werden daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalysen des Endpunkts „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ nach „Region I“ und „Uterusvolumen“ zeigen, dass die jeweiligen Effektschätzer der Merkmalsausprägungen dieser Subgruppen gleichgerichtet sind. Es besteht statistisch ein signifikanter Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die genannten Subgruppen ausgegangen.

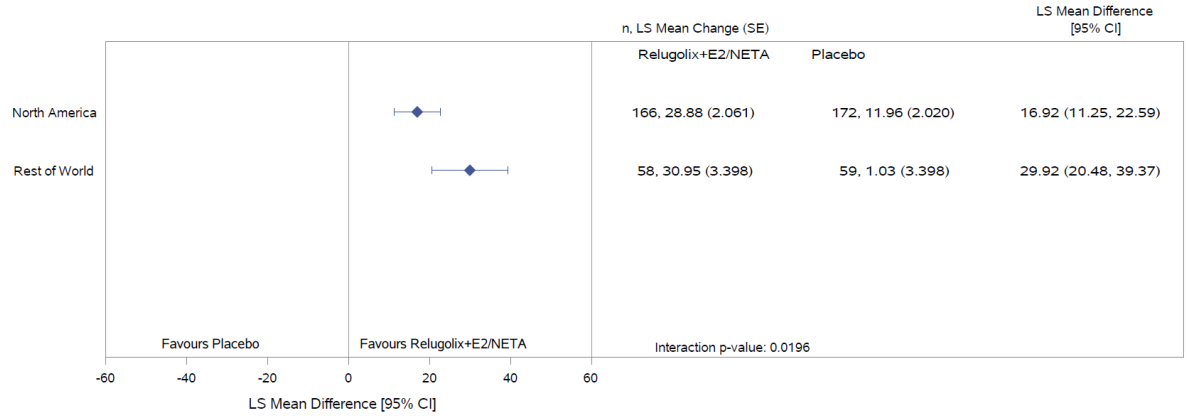


Abbildung 4-154: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ – Region I

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo.
CI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

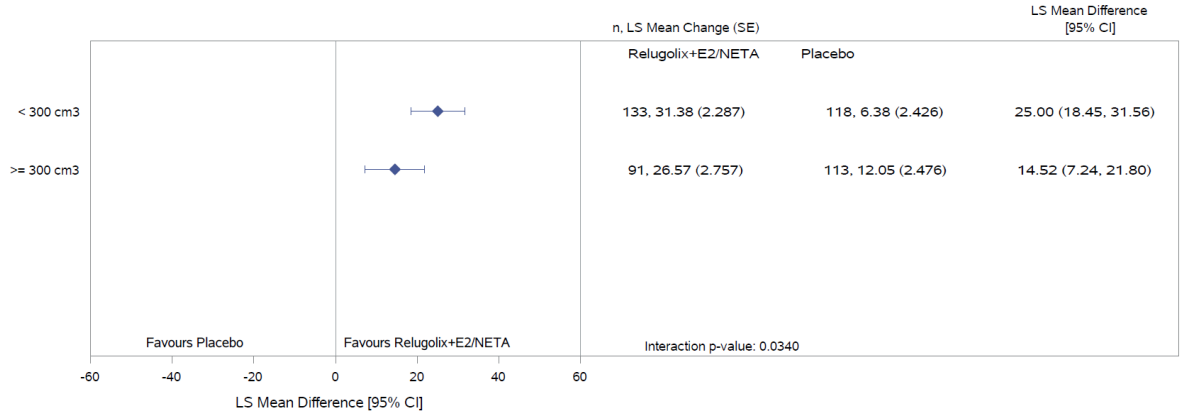
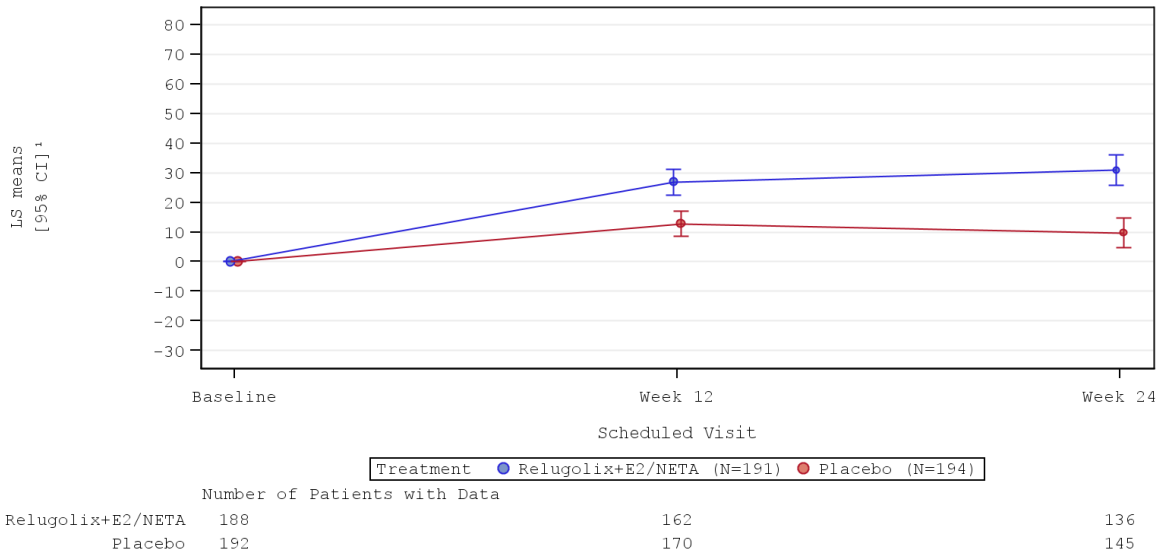


Abbildung 4-155: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ – Uterusvolumen

Die Ergebnisse basieren auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Die Referenzgruppe ist Placebo.

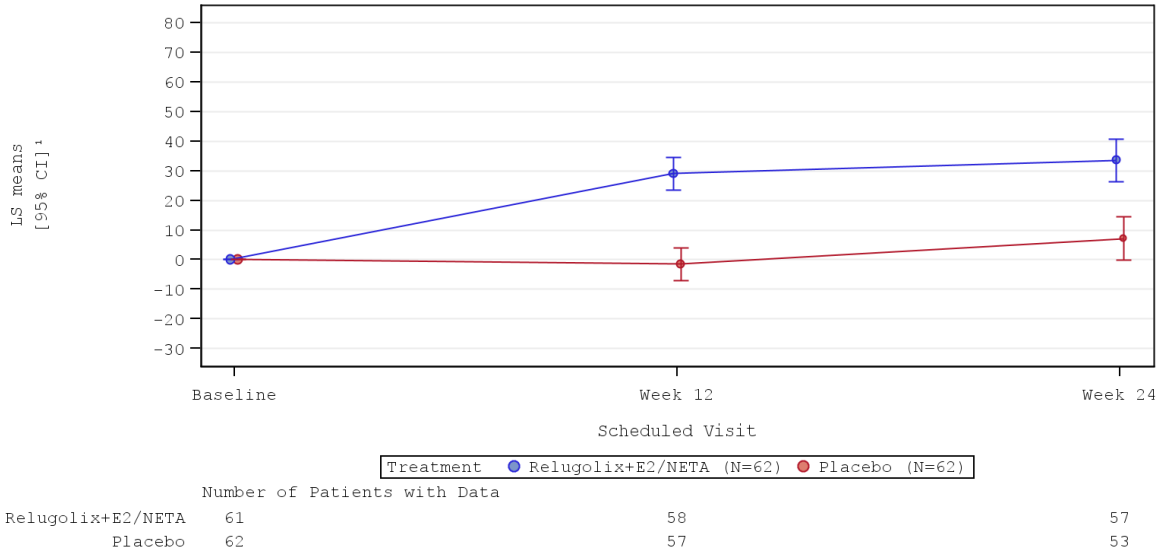
CI: Konfidenzintervall; DF: *Degrees of Freedom*; LS: Least Squares; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); SE: Standardfehler

a) Nordamerika



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	188	162	136
Placebo	192	170	145

b) Rest der Welt

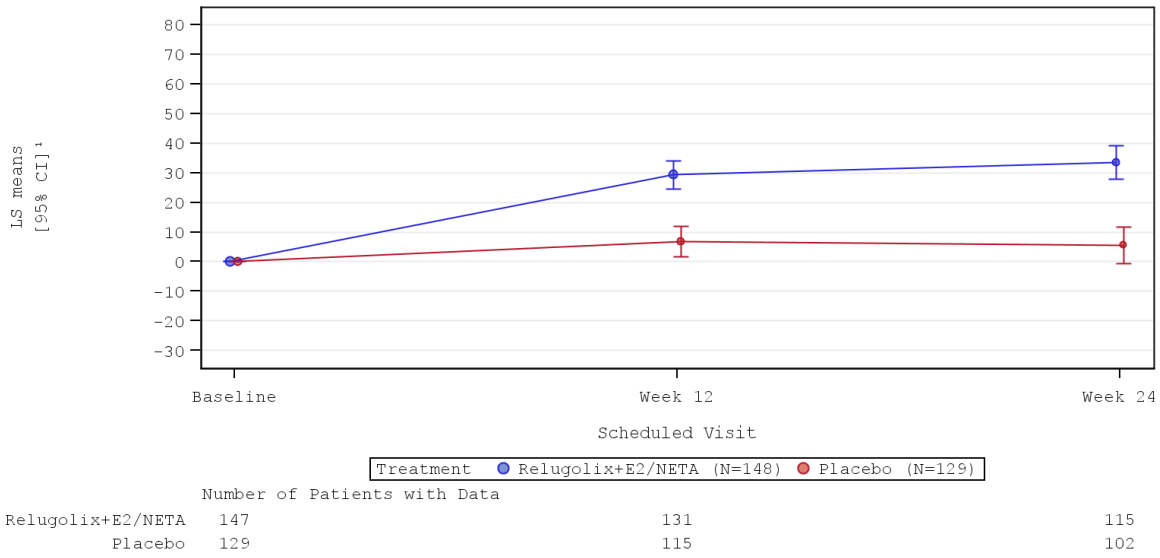


Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	61	58	57
Placebo	62	57	53

Abbildung 4-156: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ – MBL-Volumen

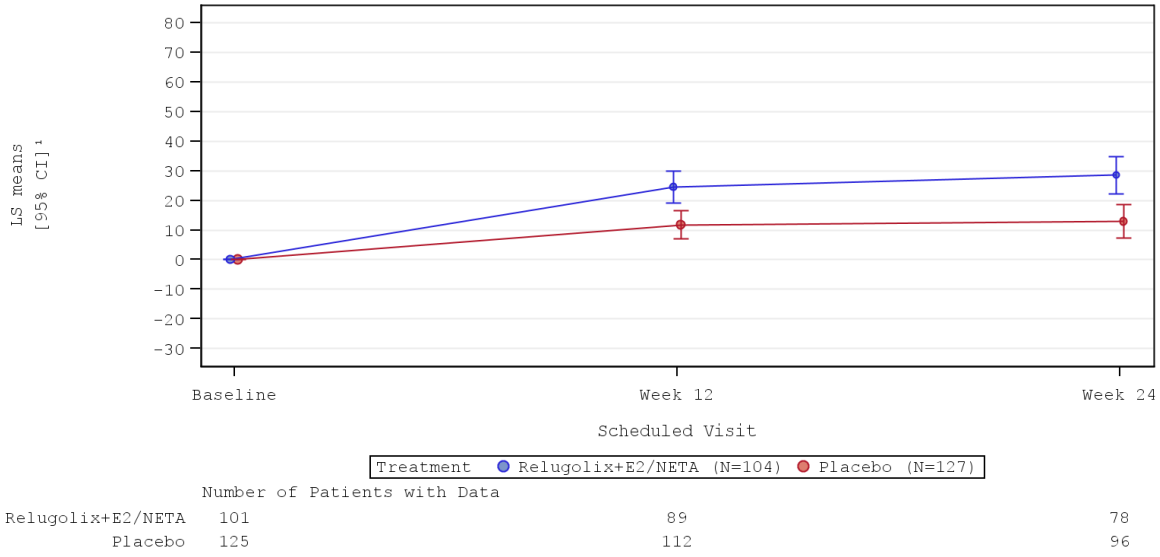
Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

a) Uterusvolumen < 300 cm^3



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	147	131	115
Placebo	129	115	102

b) Uterusvolumen ≥ 300 cm^3



Number of Patients with Data			
Relugolix+E2/NETA	101	89	78
Placebo	125	112	96

Abbildung 4-157: Verlaufskurve für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ – Uterusvolumen

Least Square (LS) Means wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, Subgruppe, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95 % KI.

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala							
Behandlung	**N**	**Visite**	**n (%)[1]**	**MW (SD)[1]**	**Veränderung MW (SE)[2]**	**MWD [95 % KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 % KI][2]**
Gesamteffekt							
Region I							
Nordamerika							
Relugolix+E2/NETA	191	Woche 0	188 (98,4)	35,6 (28,64)	28,88 (2,061)	16,92 [11,25; 22,59] < 0,0001	0,59 [0,37; 0,81]
		Gesamt	169 (88,5)	65,3 (28,12)			
Placebo	194	Woche 0	192 (99,0)	32,0 (28,53)	11,96 (2,020)		
		Gesamt	174 (89,7)	41,9 (27,14)			
Rest der Welt							
Relugolix+E2/NETA	62	Woche 0	61 (98,4)	44,9 (27,44)	30,95 (3,398)	29,92 [20,48; 39,37] < 0,0001	1,04 [0,65; 1,42]
		Gesamt	59 (95,2)	75,0 (22,61)			
Placebo	62	Woche 0	62 (100,0)	47,5 (26,97)	1,03 (3,398)		
		Gesamt	59 (95,2)	48,4 (24,87)			
Uterusvolumen							
< 300 cm³							
Relugolix+E2/NETA	148	Woche 0	147 (99,3)	39,9 (28,61)	31,38 (2,287)	25,00 [18,45; 31,56] < 0,0001	0,87 [0,61; 1,13]
		Gesamt	134 (90,5)	71,5 (25,42)			
Placebo	129	Woche 0	129 (100,0)	41,0 (30,59)	6,38 (2,426)		
		Gesamt	118 (91,5)	45,8 (26,41)			

≥ 300 cm³							
Relugolix+E2/NETA	104	Woche 0	101 (97,1)	35,3 (28,36)	26,57 (2,757)	14,52 [7,24; 21,80] 0,0001	0,50 [0,23; 0,78]
		Gesamt	94 (90,4)	62,5 (28,64)			
Placebo	127	Woche 0	125 (98,4)	30,4 (26,06)	12,05 (2,476)		
		Gesamt	115 (90,6)	41,2 (26,88)			

[1] Basierend auf beobachteten Werten.
[2] Least Square (LS) Means, LS Mean Differences (95 % KI), p-Wert und Hedges' g (95% KI) wurden basierend auf einem Mixed-Effects-Modell mit Studie, Behandlung, Visite, *Treatment-by-Visit Interaction* und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als feste Effekte berechnet. Der zeitliche Verlauf wird über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix durch Interaktionen zwischen den Visiten und zufälligen Effekten abgebildet. Hedges 'g wurde unter Verwendung einer Korrektur für kleine Stichprobengrößen berechnet.

Die Referenzgruppe für Mittelwertsdifferenz und Hedges´g ist Placebo.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patientinnen (mITT-Population); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

4.3.1.3.2.1.9 UE, differenziert nach Schweregrad

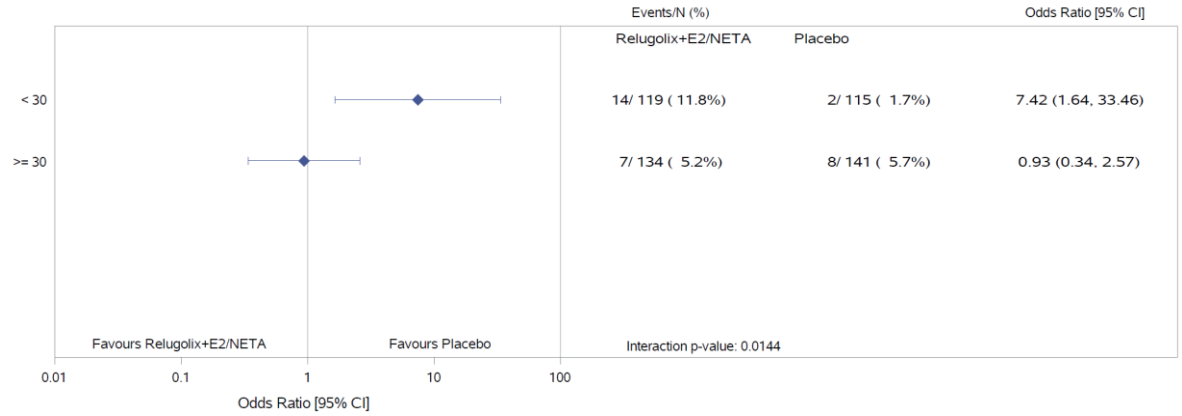
4.3.1.3.2.1.9.1 UE unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE auf Ebene der SOC und PT

a. SOC „Psychiatrische Erkrankungen“

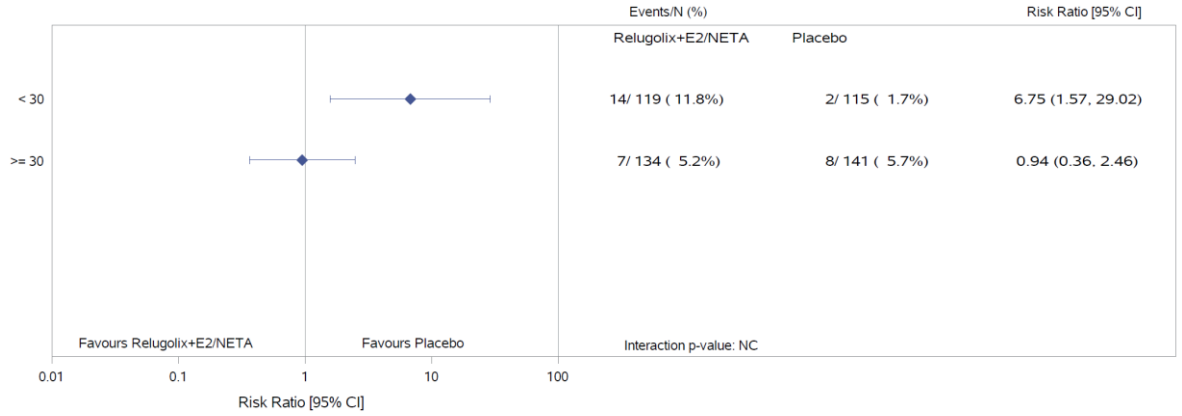
Für das SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ zeigt die Subgruppen „BMI“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalyse für das SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ nach „BMI“ zeigt, dass die beiden Effektschätzer der Merkmalsausprägungen nicht gleichgerichtet sind. In der Merkmalsausprägung < 30 kg/m^2 zeigt sich ein Nachteil für die Relugolix-Kombinationstherapie. Kein Unterschied ergibt sich dagegen für die Merkmalsausprägung ≥ 30 kg/m^2 Die Bedeutung dieses Befundes bleibt unklar. Im Rahmen der durchgeführten Interaktionstest wurde nicht beobachtet, dass generell eine Effektmodifikation durch den BMI vorliegt.

a)



b)



c)

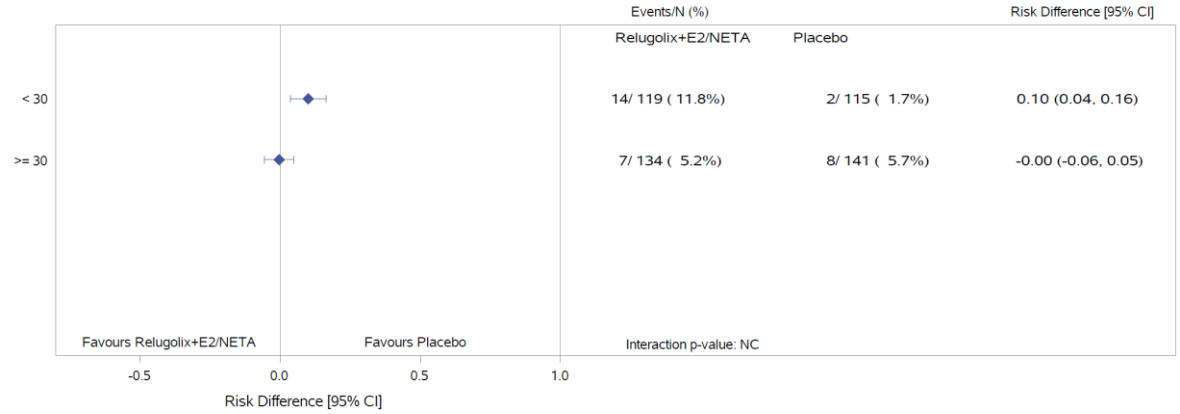


Abbildung 4-158: Subgruppenanalyse für das SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ – BMI

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-199: Subgruppenanalysen für SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC „Psychiatrische Erkrankungen“						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
BMI						
< 30 kg/m²						
Relugolix+E2/NETA	119	14 (11,8)	7,42 [1,64; 33,46]	6,75 [1,57; 29,02]	0,10 [0,04; 0,16]	0,0025
Placebo	115	2 (1,7)				
≥ 30 kg/m²						
Relugolix+E2/NETA	134	7 (5,2)	0,93 [0,34; 2,57]	0,94 [0,36; 2,46]	-0,00 [-0,06; 0,05]	0,9060
Placebo	141	8 (5,7)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

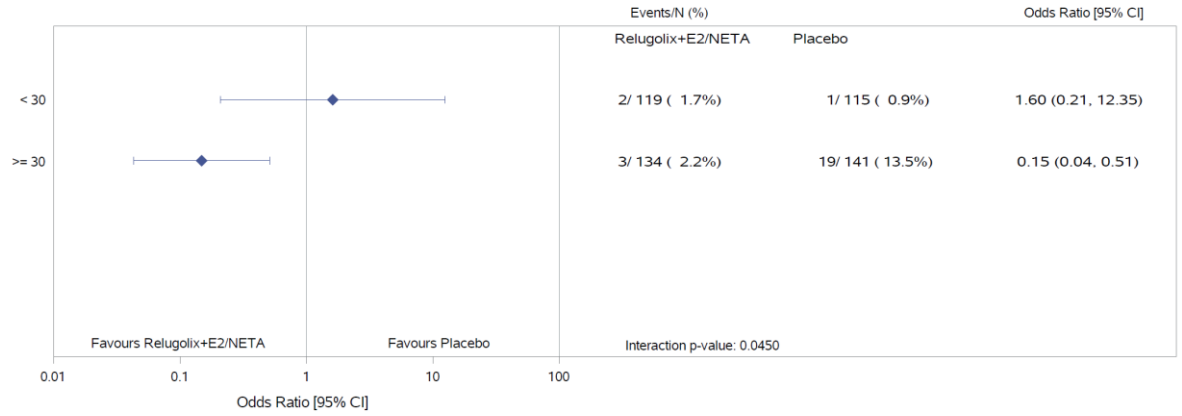
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*

b. SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“

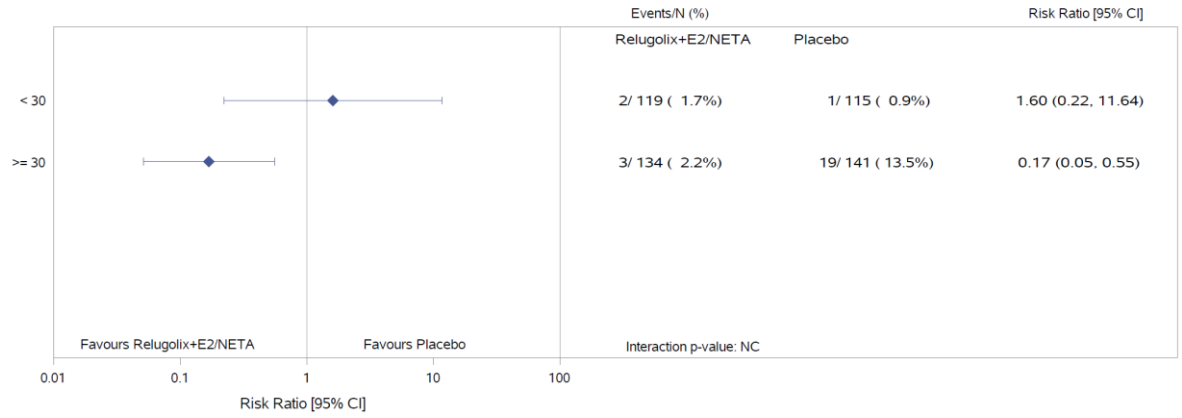
Für das SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigt die Subgruppe „BMI“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalyse des SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ nach „BMI“ zeigt, dass die beiden Effektschätzer der Merkmalsausprägungen nicht gleichgerichtet sind. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie, der auf Ebene der Gesamtpopulation beobachtet wurde, besteht hier nur in der Merkmalsausprägung ≥ 30 kg/m^2. Dabei traten in der Merkmalsausprägung < 30 kg/m^2 insgesamt über beide Behandlungsgruppen hinweg nur 3 Ereignisse auf. Insgesamt ist daher nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppe „BMI“ auszugehen.

a)



b)



c)

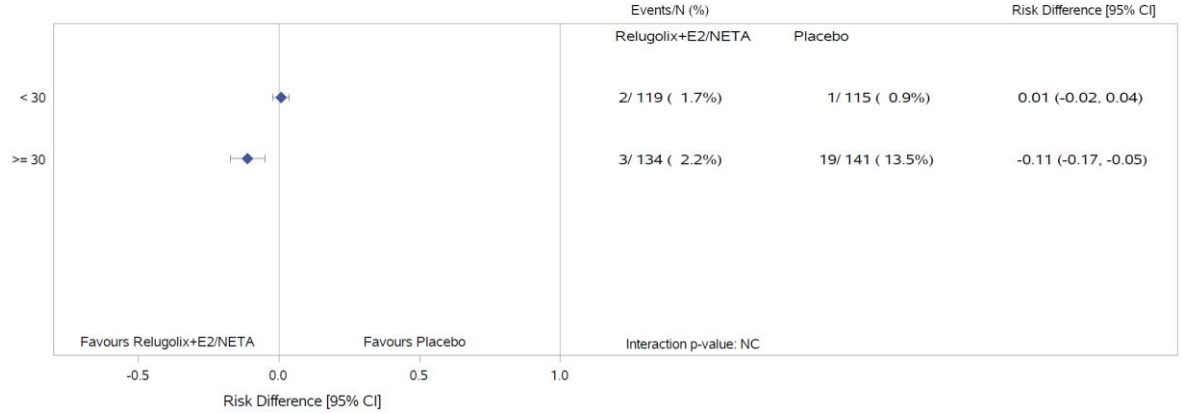


Abbildung 4-159: Subgruppenanalyse für das SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ – BMI

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-200: Subgruppenanalysen für SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
BMI						
< 30 kg/m²						
Relugolix+E2/NETA	119	2 (1,7)	1,60 [0,21; 12,35]	1,60 [0,22; 11,64]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6409
Placebo	115	1 (0,9)				
≥ 30 kg/m²						
Relugolix+E2/NETA	134	3 (2,2)	0,15 [0,04; 0,51]	0,17 [0,05; 0,55]	-0,11 [-0,17; -0,05]	0,0006
Placebo	141	19 (13,5)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

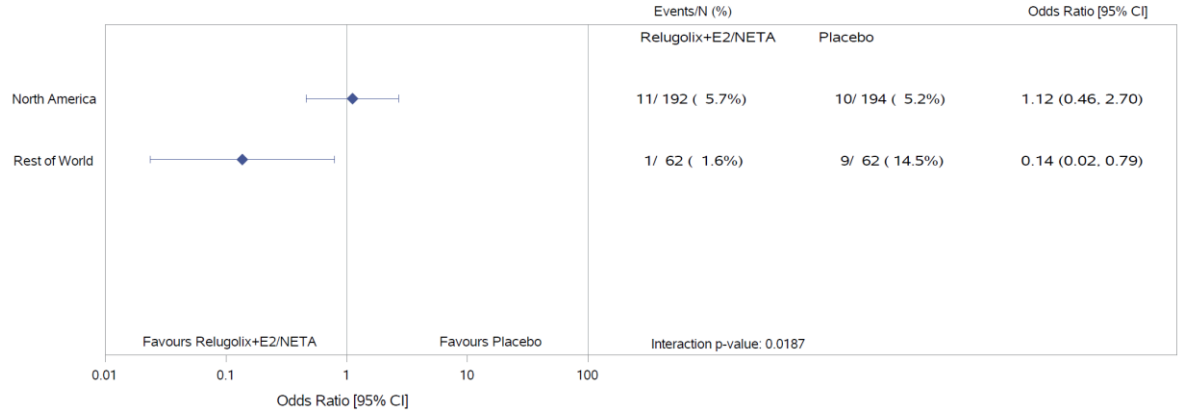
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet.
Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*

c. Schwere UE

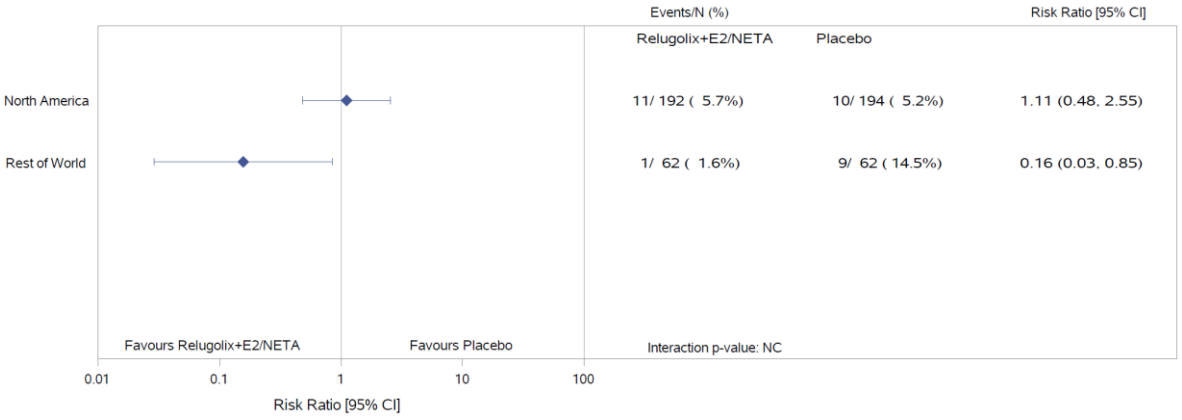
Für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ zeigt die Subgruppe „Region I“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird daher nachfolgend dargestellt.

Die Subgruppenanalyse für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ nach „Region“ zeigt für die Merkmalsausprägung „Rest der Welt“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (RR [95 % KI]: 0,16 [0,03; 0,85], p = 0,0119). So traten in der Merkmalsausprägung „Rest der Welt“ unter Placebo bei 14,5 % der Patientinnen schwere UE auf, dagegen wurde dies nur bei 1,6 % der Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie beobachtet.

a)



b)



c)

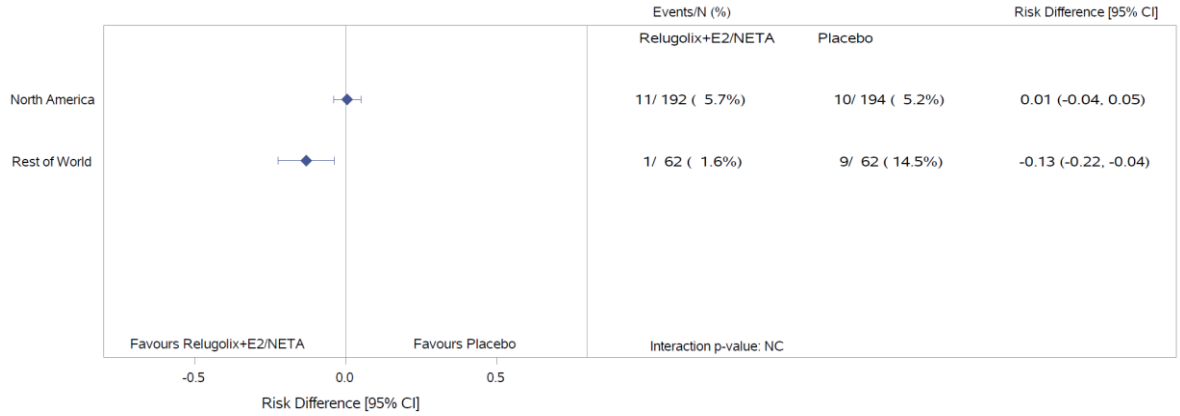


Abbildung 4-160: Subgruppenanalyse für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ – Region I

a) Die Ergebnisse basieren auf einer logistischen Regression für gruppierte binomiale Daten. In der gepoolten Analyse wurde für Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
b) Die Ergebnisse wurden mittels einer Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
c) Die Ergebnisse wurden mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
Eine Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, wenn in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum keine Ereignisse beobachtet wurden oder wenn 100 % der Patientinnen in einer Behandlungsgruppe oder einem Stratum ein Ereignis hatten. Bei der Schätzung der RD wurde keine Kontinuitätskorrektur angewendet. Die Referenzgruppe für OR, RR und RD ist Placebo.

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*)

Tabelle 4-201: Subgruppenanalysen für „schwere UE (CTCAE ≥ 3)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**OR[1] [95 % KI]**	**RR[2] [95 % KI]**	**RD[3] [95 % KI]**	**p-Wert[4]**
Region I						
Nordamerika						
Relugolix+E2/NETA	192	11 (5,7)	1,12 [0,46; 2,70]	1,11 [0,48; 2,55]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,8063
Placebo	194	10 (5,2)				
Rest der Welt						
Relugolix+E2/NETA	62	1 (1,6)	0,14 [0,02; 0,79]	0,16 [0,03; 0,85]	-0,13 [-0,22; -0,04]	0,0119
Placebo	62	9 (14,5)				

[1] Das OR (95 % KI) wurde mittels logistischer Regression für gruppierte binomiale Daten berechnet. Das OR wurde nach Studie, Behandlungsarm, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe als Kovariaten adjustiert.
[2] Das RR (95 % KI) wurde basierend auf einer Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet.
[3] Die RD (95 % KI) wurde mittels einer Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Studie berechnet. Das 95 % KI wurde basierend auf der Annahme einer Normalverteilungsapproximation unter Verwendung des Sato-Schätzers für den Standardfehler berechnet.
[4] Der p-Wert wurde basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach Studie berechnet.

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

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen (*Safety Population*); n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Patientinnen bezogen auf N; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für die Nutzenbewertung wurden die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 berücksichtigt.

- Quellen / Referenzen für die Studie LIBERTY 1:
  - Studienbericht [74]
  - Publikation [67]
  - Studienregistereinträge [68-70]
- Quellen / Referenzen für die Studie LIBERTY 2:
  - Studienbericht [75]
  - Publikation [67]
  - Studienregistereinträge [71-73]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-202: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-203: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-204: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-206: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.***

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-207: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	BehandelInde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-208: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-209: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-210: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt* 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-211: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die hier vorliegende Nutzenbewertung der Relugolix-Kombinationstherapie, welche bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen angewendet wird, beruht auf den beiden 24-wöchigen Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung.

Bei LIBERTY 1 und LIBERTY 2 handelt es sich um identisch designte, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Beide Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM NutzenV der Evidenzstufe Ib und besitzen daher den höchsten Evidenzgrad für randomisierte, klinische Studien [6].

Bei den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene auszugehen (Abschnitt 4.3.1, Anhang 4-F). Die zentrale Randomisierung erfolgte durch ein *Interactive Web Response System* (IWRS). Die Patientinnen wurden 1 : 1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Nordamerika / Rest der Welt) und mittlerem MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml / ≥ 225 ml), gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, stratifiziert. Alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Personen waren verblindet. Somit besitzen die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung eine hohe Ergebnissicherheit [7]. Eine ausführliche Darstellung zur Patientenrelevanz sowie der Validität der erhobenen Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Zusätzlich zur Darstellung der Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wurden diese auch in einer IPD-Meta-Analyse zusammengefasst. Die Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind aufgrund des identischen Studiendesigns und der vergleichbaren Patientenpopulation, für eine Zusammenfassung ihrer Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse geeignet. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien wurden keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität festgestellt. Darüber hinaus zeigten sich in allen erhobenen Endpunkten gleichgerichtete Effekte. Somit entspricht die Meta-Analyse der Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 gemäß § 5 Abs. 6 AM NutzenV dem Evidenzgrad Ia [6] (siehe hierzu auch 4.2.5.3).

Eine Übersicht der in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erhobenen und für die Bewertung des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie herangezogenen Endpunkte und deren Ergebnissicherheit, die Einstufung der Beleglage sowie die jeweilige

Zielgrößenkategorie sind nachfolgend in Tabelle 4-213 aufgeführt. Die dargestellten Zielgrößenkategorien wurden dabei gemäß Methodenpapier 6.0 des IQWiG abgeleitet [7].

Tabelle 4-213: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte in LIBERTY 1, LIBERTY 2 und der IPD-Meta-Analyse

Endpunktkategorie **Bezeichnung des Endpunktes**	**Qualitative Ergebnissicherheit** ***hoch / mäßig / gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Morbidität			
Blutungssymptomatik			
Normalisierung des MBL-Volumens			
Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreichten	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert	Hoch	Beleg	
Zeit bis zum Erreichen eines *dauerhaften* Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)	Hoch	Beleg	
Reduktion des MBL-Volumens			
Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Erreichen einer Amenorrhoe			
Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe	Hoch	Beleg	
Zeit bis zum Erreichen einer *dauerhaften* Amenorrhoe	Hoch	Beleg	
Uterusmyom-bedingter Schmerzen			
Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen			
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Endpunktkategorie **Bezeichnung des Endpunktes**	**Qualitative Ergebnissicherheit** ***hoch / mäßig / gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)	Hoch	Beleg	
Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)	Hoch	Beleg	
Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)	Hoch	Beleg	
Reduktion des maximalen NRS-Scores (mITT)	Hoch	Beleg	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
UFS-QoL-Fragebogen			
UFS-QoL Symptom Severity-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala	Hoch	Beleg	
UFS-QoL BPD-Skala			
Veränderung des Scores auf der BPD-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der BPD-Skala	Hoch	Beleg	
UFS-QoL Concern-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
UFS-QoL Activities-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Activities*-Skala	Hoch	Beleg	
UFS-QoL Revised Activities-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunktkategorie **Bezeichnung des Endpunktes**	**Qualitative Ergebnissicherheit** ***hoch / mäßig / gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 Punkte auf der *Revised Activities*-Skala	Hoch	Beleg	
UFS-QoL Energy / Mood-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
UFS-QoL Control-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
UFS-QoL Self-Consciousness-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
UFS-QoL Sexual Function-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
UFS-QoL Gesamt-Score			
Veränderung des UFS-QoL Gesamt-Scores	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EQ-5D-5L VAS			
Veränderung des EQ-VAS-Scores	Hoch	Beleg	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 Punkten des EQ-VAS-Scores	Hoch	Beleg	
Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 Punkten des EQ-VAS-Scores	Hoch	Beleg	
Sicherheit			
Gesamtraten			
UE	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Schwere UE	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Schwerwiegende UE	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
UE von besonderem Interesse			
Knochengesundheit	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Lebererkrankungen	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Stoffwechselstörungen	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Vasomotorische Symptome	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Stimmungsschwankungen	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

BPD: *Bleeding and Pelvic Discomfort*; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; HR: *Hazard Ratio*; MBL: *Menstrual Blood Loss* (Menstrueller Blutverlust); mITT: *modified Intent-to-Treat*; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerische Rating-Skala; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL-Fragebogen: *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire*; VAS: Visuelle Analogskala *(Visual Analogue Scale)*

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studien- wie auch auf Endpunktebene ist insgesamt von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Gemäß Methodenpapier 6.0 des IQWiG ist bei hoher Ergebnissicherheit der zusammengefassten Studien, Vorliegen einer homogenen Datenlage sowie statistischer Signifikanz der patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten [7]. Somit ist die Aussagekraft der in diesem Dossier

dargestellten Nachweise zum medizinischen Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie als **Beleg** einzustufen [7].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) wird angewendet „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“. Am 16.07.2021 erhielt Ryeqo® in dieser Indikation die Zulassung durch die Europäische Kommission [2]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Im hier vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber der zVT „Abwartendes Vorgehen“ im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dargestellt [3].

Während zur Behandlung von Uterusmyomen noch immer häufig auf invasive Verfahren wie die Myomektomie und die Hysterektomie zurückgegriffen wird, wünschen sich die

Patientinnen zunehmend organerhaltende, nichtinvasive und effektive Therapieoptionen [44]. Insbesondere medikamentöse Therapieansätze sind hierbei von besonderem Interesse [14]. Therapieziel ist vor allem die Reduktion der Hypermenorrhoe sowie der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen, um durch die Linderung der Symptome eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen zu bewirken [17].

Für Frauen mit Symptomen von Uterusmyomen stehen bisher aber nur wenige medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Die meisten von ihnen werden *off label* angewendet, mildern nur einzelne Symptome wie die Hypermenorrhoe, weisen verschiedene Kontraindikationen auf oder ihre langfristige Anwendung wird durch auftretende Nebenwirkungen eingeschränkt. Eine wirksame Behandlungsoption, die langfristig eingenommen werden kann und die Patientinnen von Symptomen im Zusammenhang mit Uterusmyomen befreit sowie die Notwendigkeit von irreversiblen Eingriffen verzögert oder sogar verhindert, stellt daher einen erheblichen therapeutischen Bedarf dar.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 dargelegt, handelt es sich bei der Relugolix-Kombinationstherapie um eine effektive und gut verträgliche Therapieoption „bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen“ [1]. Die Behandlung mit Ryeqo®, die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer deutlichen Reduktion und Normalisierung der Menstruationsblutung bzw. zur Blutungsfreiheit sowie zu einer spürbaren Minderung der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen und damit zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen.

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Relugolix-Kombinationstherapie erfolgte anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* (Abschnitt 4.3.1.3). Die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind nachfolgend zusammenfassend in Tabelle 4-214 aufgeführt.

Für stetige Effektmaße wurde beim Vorliegen von statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges‘ g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Gemäß Cohen indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 dabei einen kleinen Effekt, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt [76].

Tabelle 4-214: 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			
Normalisierung des MBL-Volumens			

Endpunktkategorie Bezeichnung des Endpunktes	Effektschätzer der IPD-Meta-Analyse	Zusatznutzens	
		Ausmaß	Wahr-scheinlichkeit
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 ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert	HR: 7,58 [5,66; 10,15] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zum Erreichen eines *dauerhaften* Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)	HR: 17,17 [10,75; 27,43] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Reduktion des MBL-Volumens			
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
Erreichen einer Amenorrhoe			
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 *dauerhaften* Amenorrhoe	HR: 18,85 [10,16; 35,00] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Uterusmyom-bedingter Schmerzen			
Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen			
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (*Pain Evaluable Population*)	RR: 3,24 [2,09; 5,03] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage (mITT)	RR: 1,97 [1,52; 2,54] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)	RR: 1,77 [1,42; 2,21] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
Reduktion des maximalen NRS-Scores (*Pain Evaluable Population*)	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 *Symptom Severity*-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 *Symptom Severity*-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 *Concern*-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 *Activities*-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 *Activities*-Skala	RR: 2,37 [1,87; 3,01] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
UFS-QoL Revised Activities-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-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 *Revised Activities*-Skala	RR: 2,30 [1,82; 2,90] p-Wert: < 0,0001	erheblich	Beleg
UFS-QoL Energy / Mood-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala	MWD: 18,99 [14,44; 23,53] p-Wert: < 0,0001 Hedges‘ g: 0,72 [0,53; 0,91]	beträchtlich	Beleg

UFS-QoL Control-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala	MWD: 16,63 [11,96; 21,30] p-Wert: < 0,0001 Hedges‘ g: 0,61 [0,43; 0,80]	gering	Beleg
UFS-QoL Self-Consciousness-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala	MWD: 20,34 [15,41; 25,26] p-Wert: < 0,0001 Hedges‘ g: 0,71 [0,52; 0,90]	beträchtlich	Beleg
UFS-QoL Sexual Function-Skala			
Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala	MWD: 16,32 [10,56; 22,08] p-Wert: < 0,0001 Hedges‘ g: 0,49 [0,30; 0,67]	gering	Beleg
UFS-QoL Gesamt-Score			
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			
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: *Bleeding and Pelvic Discomfort*; EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions-5-Level-Fragebogen; HR: *Hazard Ratio*; MBL: *Menstrual Blood Loss* (Menstrueller Blutverlust); mITT: *modified Intent-to-Treat*; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerische *Rating*-Skala; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; UFS-QoL-Fragebogen: *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire*; VAS: Visuelle Analogskala *(Visual Analogue Scale)*

Morbidität

Blutungssymptomatik

Die Hypermenorrhoe, d.h. ein zu starker menstrueller Blutverlust, stellt das häufigste durch Uterusmyome verursachte Symptom dar [9, 14]. Während der durchschnittliche Blutverlust bei gesunden Frauen circa 30 bis 40 ml beträgt, ist die Hypermenorrhoe als Blutverlust von mehr als 80 ml pro Zyklus definiert [23]. Die Hypermenorrhoe wird von den betroffenen Patientinnen als eine starke Beeinträchtigung ihres körperlichen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens wahrgenommen und führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen [24]. Außerdem können anhaltende, starke Menstruationsblutungen zu einer sekundären Anämie und dadurch bedingter Müdigkeit, körperlicher Schwäche, Belastungsdyspnoe sowie zu einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko führen [25-29]. Ein wichtiges Therapieziel in der hier vorliegenden Indikation ist daher die Normalisierung des menstruellen Blutverlustes. Dies stellt das IQWiG auch in seiner Informationsbroschüre „Myome der Gebärmutter“ für betroffene Patientinnen fest [17]. Darüber hinaus wurde auch im Rahmen des G-BA-Beratungsgespräch eine starke Menstruationsblutung als patientenrelevanter Endpunkt in der hier vorliegenden Indikation eingestuft [3].

Wie die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse der Endpunkte zur Blutungssymptomatik illustrieren, führt die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie zur Normalisierung des MBL-Volumens.

Normalisierung des MBL-Volumens

So zeigt die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und mindestens eine 50 % Reduktion des MBL-Ausgangsvolumens erreichten" einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 4,27 (95 % KI: [3,22; 5,65], p < 0,0001). Dabei spiegelt die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt bestätigen dieses Ergebnis.

Gleichermaßen signifikant sind die Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert". Die Meta-Analyse dieses Endpunktes zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (HR [95 % KI]: 7,58 [5,66; 10,15], p < 0,0001).

Auch die Analyse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen eines *dauerhaften* Ansprechens (MBL-Volumen von < 80 ml und ≥ 50 % Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert)" ergab in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (HR [95 % KI]: 17,17 [10,75; 27,43], p < 0,0001).

Reduktion des MBL Volumens

Neben der Normalisierung des MBL-Volumens wurde auch die prozentuale Reduktion des MBL-Volumens gegenüber dem Ausgangswert erfasst. Wie auch auf Ebene der Einzelstudien zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Prozentuale Reduktion des MBL-Volumens" einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges' g [95 % KI]: -1,12 [-1,32; -0,93]).

Erreichen einer Amenorrhoe

Die Hypermenorrhoe wird von den betroffenen Patientinnen als sehr belastend wahrgenommen, da die Lebensqualität stark beeinträchtigt wird und die Patientinnen durch ihre Regelblutung sowohl im beruflichen als auch privaten Alltag stark eingeschränkt sind [34]. Das Erreichen einer Blutungsfreiheit (Amenorrhoe) stellt daher, insbesondere für die Patientinnen selbst, ein wichtiges Therapieziel in der hier vorliegenden Indikation dar. Darüber hinaus wurde die Blutungsfreiheit in der Erprobungs-Richtlinie zur „Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms" als patientenrelevanter Endpunkt aufgelistet [35]. Dementsprechend wurde auch im G-BA-Beratungsgespräch festgestellt, dass das Erreichen einer Amenorrhoe einen patientenrelevanten Endpunkt in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt [3].

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Amenorrhoe“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 10,21 (95 % KI: [5,93; 17,57], $p < 0,0001$). Dabei spiegelt die meta-analytische Zusammenfassung dieses Endpunktes die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien wider.

Ebenfalls signifikant sind die Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe“. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (HR [95 % KI]: 12,14 [7,65; 19,25], $p < 0,0001$).

Gleichermaßen signifikant sind die Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen einer *dauerhaften* Amenorrhoe“. Die Meta-Analyse dieses Endpunktes zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo (HR [95 % KI]: 18,85 [10,16; 35,00], $p < 0,0001$).

Zusammenfassend illustrieren die im Rahmen der Blutungssymptomatik erfassten Endpunkte konsistent sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch in der meta-analytischen Zusammenfassung einen erheblichen Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie hinsichtlich der durch die Uterusmyome verursachten Blutungssymptomatik. Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie wird eine Symptomfreiheit im Hinblick auf die Hypermenorrhoe erreicht. Durch das Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe sind die Patientinnen von ihrer Blutungssymptomatik sogar vollständig befreit.

Uterusmyom-bedingte Schmerzen

Numerische Rating-Skala für Uterusmyom-bedingte Schmerzen

Neben der ausgeprägten Blutungssymptomatik leiden Patientinnen mit Uterusmyomen häufig auch unter Schmerzen, die durch die Uterusmyome verursacht werden. So stellen Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhoe) das zweithäufigste Symptom bei Patientinnen mit Uterusmyomen dar [8, 9]. Die Schmerzen können dabei bereits früher im Menstruationszyklus auftreten, stärker ausgeprägt sein, und länger als übliche Menstruationsbeschwerden anhalten [12, 37]. Abhängig von der Lokalisation der Myome können neben den Menstruationsschmerzen aber auch Schmerzen in Bauch und Becken, sowie im unteren Rückenbereich auftreten [11, 12]. Diese Schmerzen werden durch die Kompression benachbarter Organe durch die Myome bedingt.

Gemäß dem 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA ist eine Reduktion der Schmerzintensität als eine Verbesserung des Gesundheitszustands einzuordnen und stellt somit einen patientenrelevanten, therapeutischen Effekt dar. Die berichteten Schmerzen werden direkt von den betroffenen Patientinnen wahrgenommen, daher ist das Auftreten sowie die Intensität der Schmerzen als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Dieser Definition entsprechend wurde die numerische Rating-Skala bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt [21, 38].

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Score ≤ 1 während der letzten 35 Behandlungstage“ zeigt sowohl in der *Pain Evaluable Population*, definiert als Patientinnen der mITT-Population, die einen maximalen NRS-Score von ≥ 4 zu Baseline aufwiesen und an mindestens 28 Tagen NRS-Scores in ihrem elektronischen Tagebuch eingetragen hatten, als auch in der gesamten mITT-Population einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 3,24 (95 % KI: [2,09; 5,03], p < 0,0001) in der *Pain Evaluable Population* bzw. 1,97 (95 % KI: [1,52; 2,54], p < 0,0001] in der mITT-Population.

Weiterhin ergab die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer ≥ 30 % Reduktion des NRS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (*Pain Evaluable Population*)“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,77 (95 % KI: [1,42; 2,21], p < 0,0001).

Ferner zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Reduktion des maximalen NRS-Scores“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges’ g [95 % KI]: -0,76 [-1,00; -0,52] bzw. -0,43 [-0,61; -0,26]) in der *Pain Evaluable Population* bzw. in der mITT-Population.

Zusammenfassend illustrieren die mittels der NRS erfassten Endpunkte sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch in der meta-analytischen Zusammenfassung einen erheblichen Nutzen der Relugolix-Kombinationstherapie hinsichtlich einer Reduktion der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen sowohl in der *Pain Evaluable Population* wie auch in der gesamten mITT-Population. Patientinnen, die von Uterusmyomen betroffen sind, leiden vor allem unter den krampfartigen und langandauernden Schmerzzuständen während ihrer Menstruation (Dysmenorrhoe) [9]. Häufig treten als weitere Beschwerden bei den Patientinnen auch Unterbauchschmerzen auf [9]. Unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie erreichten die Patientinnen, wie in diesem Dossier dargestellt, eine deutliche Reduktion dieser Beschwerden bzw. sogar eine Schmerzfreiheit.

Fazit der Endpunkte zur Morbidität

Somit ergibt sich in der Endpunktkategorie „Morbidität“ ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie in der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen UFS-QoL-Fragebogens sowie anhand der VAS des EQ-5D-5L in den Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 untersucht.

UFS-QoL-Fragebogen

Mittels des UFS-QoL-Fragebogens wurde sowohl die Symptomschwere als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen erfasst [10]. Dabei

wird im Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05 des IQWiG-Berichts Nr. 495 zur „Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms“ die *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens zur Erhebung der Symptomschwere empfohlen [41]: „Zur Bewertung der Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome und Lebensqualität) eignet sich […] der Endpunkt der Symptomschwere, erhoben mittels der SSS [*Symptom Severity*-Skala] des UFS-QoL.“ In diesem Dokument wird darüber hinaus konkret auch eine geeignete Operationalisierung angeben: „[…], nämlich als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS [*Symptom Severity*-Score].“ Gleichermaßen wird in der Richtlinie des G-BA zur „Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF)“ empfohlen, die Symptomschwere mittels der *Symptom Severity*-Skala des UFS-QoL zu erfassen [42]. Außerdem wird in den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu dieser Richtlinie die *Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens als „validierte[s] Erhebungsinstrument“ empfohlen, um die Auswirkungen eines Therapieverfahrens auf die Aktivität der Patientinnen beurteilen zu können [43].

Symptomschwere: Symptom Severity-Skala und BPD-Skala

UFS-QoL Symptom Severity-Skala

Um die Schwere der Symptome durch Uterusmyome zu beurteilen, wurde daher die *Symtpom Severity*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens herangezogen. Wie auch auf Ebene der Einzelstudien zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Symptom Severity*-Skala“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges’ g [95 % KI]: -0,79 [-0,98; -0,60]).

Darüber hinaus demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 Punkte auf der *Symptom Severity*-Skala“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 2,34 (95 % KI: [1,80; 3,04], p < 0,0001].

UFS-QoL BPD-Skala

Gleiche Effekte zeigen sich auch auf der BPD-Skala. Die BPD-Skala erfasst dabei gezielt die Belastung durch blutungsassoziierte Symptome sowie die durch Uterusmyome verursachten Symptome im Beckenbereich. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der BPD-Skala“ zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil großer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges’ g [95 % KI]: -1,05 [-1,25; -0,86]).

Weiterhin ergab die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Reduktion um ≥ 25 % Punkte auf der BPD-Skala“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 2,22 (95 % KI: [1,78; 2,76], p < 0,0001].

Insgesamt illustrieren die Ergebnisse der Endpunkte der *Symptom Severity*-Skala sowie der BPD-Skala den erheblichen Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie hinsichtlich der Symptomschwere. Unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie berichteten die Patientinnen von einer deutlichen Verbesserung ihrer Uterusmyom-bedingten Symptomatik.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: UFS-QoL Fragen 9 bis 37

Concern-Skala

Insbesondere die Hypermenorrhoe führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen, da die Patientinnen häufig besorgt sind, dass ihr berufliches oder privates Umfeld, die zu starke menstruelle Blutung bemerken könnte. Diese Besorgnis der Patientinnen wurde mittels der *Concern*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens erfasst. Dabei zeigt die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Concern*-Skala" einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil großer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges' g [95 % KI]: 1,09 [0,89; 1,29]).

Activities-Skala

Symptomatische Uterusmyome können darüber hinaus zu einer deutlichen Einschränkung der Aktivitäten der betroffenen Patientinnen führen. Mittels der *Activities*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens wurde daher der Einfluss der Relugolix-Kombinationstherapie auf die Aktivitäten der Patientinnen in LIBERTY 1 und LIBERTY 2 erfasst. Dabei ergab die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Activities*-Skala" einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges' g [95 % KI]: 0,98 [0,78; 1,17]).

Weiterhin demonstriert die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 % Punkte auf der *Activities*-Skala" einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 2,37 (95 % KI: [1,87; 3,01], p < 0,0001).

Revised Activities-Skala

Gleiche Effekte zeigen auch die erhobenen Endpunkte der *Revised Activities*-Skala. Während die *Activities*-Skala die Fragen 10, 11, 13, 19, 20, 27 und 29 des UFS-QoL-Fragebogens einschließt, berücksichtigt die *Revised Activities*-Skala nur die Fragen 11, 13, 19, 20 und 27. Die *Revised Activities*-Skala wurde mit Hilfe von betroffenen Patientinnen entwickelt, die gebeten wurden, anzugeben, welche der Fragen der Unterkategorie „*Activities*" von ihnen als relevant bzw. weniger relevant eingestuft werden. Die Fragen 10 und 29 wurden dabei von den befragten Patientinnen als am wenigsten relevant beurteilt und werden daher in der ergänzten neuen Subskala „*Revised Activities*" nicht mehr berücksichtigt [45]. Die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Revised Activities*-Skala" ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges' g [95 % KI]: 0,98 [0,78; 1,17]).

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme um ≥ 25 % Punkte auf der *Revised Activities*-Skala“ demonstriert einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 2,30 (95 % KI: [1,82; 2,90], p < 0,0001).

Energy / Mood-Skala

Durch die Beschwerden im Zusammenhang mit Uterusmyomen fühlen sich die betroffene Patientinnen häufig erschöpft und niedergeschlagen [17]. Dies wurde mittels der *Energy / Mood*-Skala des UFS-QoL-Fragebogens erfasst. Hierbei demonstriert die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Energy / Mood*-Skala“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges’ g [95 % KI]: 0,72 [0,53; 0,91]).

Control-Skala

Der Kontrollverlust, den die Patientinnen aufgrund der Uterusmyom-bedingten Beschwerden empfinden, wurde anhand der *Control*-Skala erfasst. Hierbei ergab die Meta-Analyse des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Control*-Skala“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil geringer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges’ g [95 % KI]: 0,61 [0,43; 0,80]).

Self-Consciousness-Skala

Uterusmyome können negative Auswirkungen auf das Selbstbewusstsein der Patientinnen haben und das Körpergefühl der Patientinnen negativ beeinflussen [17, 77]. Je nach Lage und Größe der Myome, kann es so wirken, als hätten die Patientinnen an Körpergewicht zugenommen bzw. als hätte sich ihr Bauchumfang vergrößert [17]. Wie anhand der *Self-Consciousness*-Skala gemessen, führt die Relugolix-Kombinationstherapie zu einem verbesserten Selbstbild der Patientinnen. Auf der *Self-Consciousness*-Skala zeigt die Meta-Analyse des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Self-Consciousness*-Skala“ einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges’ g [95 % KI]: 0,71 [0,52; 0,90]).

Sexual Function-Skala

Zu den weiteren Beschwerden, die ebenfalls durch die Uterusmyome hervorgerufen werden können, zählen auch Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) [9, 12]. Diese Beschwerden können für die betroffenen Frauen sehr belastend sein, da sie sowohl zu einer Beeinträchtigung ihres Sexuallebens aber auch ihrer Partnerschaft führen können [12, 17]. Auch diese Symptomatik besserte sich unter der Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie. So zeigt sich auf der *Sexual Function*-Skala für die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes „Veränderung des Scores auf der *Sexual Function*-Skala“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil geringer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges’ g [95 % KI]: 0,49 [0,30; 0,67]).

UFS-QoL Gesamt-Score

Wie auch in allen sechs Unterkategorien („*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“) des UFS-QoL-Fragebogens zur gesundheitsspezifischen Lebensqualität, demonstriert der UFS-QoL Gesamt-Score die spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie. Für den Gesamt-Score der Fragen 9 bis 37 des UFS-QoL-Fragebogens ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie (Hedges’ g [95 % KI]: 0,93 [0,74; 1,12]).

Fazit zu den Endpunkte des UFS-QoL-Fragebogens

Zusammenfassend erreichten die Patientinnen unter Relugolix-Kombinationstherapie eine deutliche Linderung ihrer Uterusmyom-bedingten Symptome sowie eine spürbare Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es ergab sich ein erheblicher Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo hinsichtlich der Symptomschwere, erfasst mittels der *Symptom Severity*-Skala sowie der BPD-Skala. Darüber hinaus illustrieren die weiteren Endpunkte des UFS-QoL-Fragebogens zur gesundheitsspezifischen Lebensqualität über alle sechs Unterkategorien („*Concern*“, „*Activities*“, „*Energy / Mood*“, „*Control*“, „*Self-Consciousness*“ und „*Sexual Function*“) des UFS-QoL-Fragebogens hinweg, dass die Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie in allen erfassten Bereichen zu einer deutlich wahrnehmbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen führt. Dies zeigt sich insbesondere auch in Form eines erheblichen Effekts der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo auf der *Activities*-Skala. Der positive Effekt der Relugolix-Kombinationstherapie wurde dabei ausnahmslos über alle Subskalen des UFS-QoL Fragebogens sowie konsistent über alle erhobenen Endpunkte des UFS-QoL-Fragebogens beobachtet; dies gilt sowohl für die durchgeführten Responder-Analysen als auch für die Ergebnisse der stetigen Endpunkte. Weiterhin wurden diese Effekte konsistent sowohl auf Einzelstudienebene als auch im Rahmen der IPD-Meta-Analyse beobachtet.

EQ-VAS

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie in der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde zusätzlich auch anhand des generischen Fragebogens EQ-5D-5L untersucht. Im hier vorliegenden Dossier wurde die VAS des EQ-5D-5L-Fragebogens herangezogen.

Die Analyse der „Veränderung des EQ-VAS-Scores“ ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dagegen zeigt die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 7 % Punkten des EQ-VAS-Scores“ einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. So beträgt das RR 1,31 (95 % KI: [1,03; 1,66], $p < 0,0283$). Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil der Patientinnen mit einer Zunahme von ≥ 10 % Punkten des EQ-VAS-Scores“ ergab hingegen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie. Es zeigt sich

allerdings ein numerischer Vorteil zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Dabei ist zu beachten, dass dieser Fragebogen nur zu Woche 0 sowie zum Ende der Studie zu Woche 24 im Rahmen der Visite erhoben wurde. Die Patientinnen beurteilten ausschließlich ihren Gesundheitszustand am jeweiligen Tag der Erhebung. Die Visiten fanden aber meist nicht innerhalb des Zeitraums der Menstruation der Patientinnen statt. Gleichzeitig treten Uterusmyom-bedingte Beschwerden wie Hypermenorrhoe und Dysmenorrhoe aber vor allem während der Menstruation auf. Obwohl der Erhebungszeitpunkt der EQ-VAS somit nicht optimal geeignet war, um Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Uterusmyomen zu detektieren, wurde dennoch ein positiver Effekt zugunsten der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo anhand der Responder-Analyse des EQ-VAS festgestellt.

Fazit der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ unter Berücksichtigung der Ergebnisse des krankheitsspezifischen UFS-QoL-Fragebogens ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Dieser Zusatznutzen beruht insbesondere auf der deutlichen Reduktion der Symptomschwere gemessen anhand der *Symptom Severity*-Skala sowie der maßgeblichen Steigerung des Scores auf der *Activities*-Skala, der eine Minderung der Einschränkungen und eine Normalisierung der Aktivitäten der Patientinnen anzeigt.

Sicherheit

Der Zusatznutzen der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo wurde in der Endpunktkategorie „Sicherheit“ im Rahmen einer vollständigen Sicherheitserhebung anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), schwerer UE, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), vorzeitiger Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie anhand der UE von besonderem Interesse untersucht.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Die Gesamtraten für UE sowie für schwere UE sind zwischen der Relugolix-Kombinationstherapie und Placebo vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die Inzidenz von SUE war insgesamt sehr gering, dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der Relugolix-Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Unter der Relugolix-Kombinationstherapie brachen 3,9 % der Patientinnen die Behandlung ab. In der Placebogruppe trifft dies für 4,3 % der Patientinnen zu.

UE von besonderem Interesse

Die Analyse der UE von besonderem Interesse (*Knochengesundheit, Lebererkrankungen, Stoffwechselstörungen, Vasomotorische Symptome, Stimmungsschwankungen)* ergab in der Meta-Analyse ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Inzidenz von UE von besonderem Interesse war über beide Behandlungsgruppen hinweg gering. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass die Sicherheit hinsichtlich der Knochengesundheit unter Relugolix-Kombinationstherapie mit Placebo vergleichbar ist.

Fazit zur Sicherheit

Die Gesamtschau der Ergebnisse der UE illustriert, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Relugolix-Kombinationstherapie insgesamt mit Placebo vergleichbar ist. Es traten über beide Studien hinweg sehr wenige schwere bzw. schwerwiegende UE auf. Auch Therapieabbrüche aufgrund von UE waren selten. Darüber hinaus wurden keine Todesfälle in den Studien berichtet. Es ergibt sich daher ein sehr positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®).

Aufgrund der guten Verträglichkeit der Relugolix-Kombinationstherapie stellt Ryeqo® somit eine langfristige und sichere Behandlungsoption für die Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen dar.

Gesamtbetrachtung zum medizinischen Zusatznutzen von Ryeqo®

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 des Uterus entwickeln können [25]. Es wird dabei von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen: die Hormonabhängigkeit des Uterusmyoms stellt dabei einen wichtigen Faktor dar. Die beiden ovariellen Steroidhormone Estrogen und Progesteron spielen eine entscheidende Rolle beim Wachstum der Uterusmyome [78]. So treten Uterusmyome typischerweise während der Fortpflanzungsjahre auf und erst nach Einsetzen der Menopause kommt es wieder zu einer Rückbildung der Uterusmyome [79]. Es handelt sich somit bei Uterusmyomen um eine Erkrankung mit chronischem Charakter.

Zu den häufigsten Symptomen zählen starke Regelblutungen (Hypermenorrhoe) [11] sowie starke Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhoe) [8, 11]. 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 [11, 12]. Diese, durch die Uterusmyome verursachten, schweren Symptome und der daraus resultierende Leidensdruck führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der

betroffenen Patientinnen [13, 14]. So berichten Patientinnen von Beeinträchtigungen ihrer sozialen Interaktionen, ihres Familienlebens, ihrer Partnerschaft und ihres Sexuallebens, ihrer Arbeitsproduktivität sowie ihrer täglichen Aktivitäten [12, 15, 16].

Die bisherigen, zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen weisen aber verschiedene Limitationen auf. Bei den invasiven Verfahren, zu denen die Myomembolisation, die Myomektomie sowie die Hysterektomie zählen, besteht das Risiko von Komplikationen und Langzeitfolgen [17]. Außerdem sind diese Verfahren nur für bestimmte Patientinnen geeignet und sollten erst nach Versagen anderer, medikamentöser Therapieoptionen angewendet werden [17]. Weder die Myomembolisation noch die Hysterektomie sind für Frauen mit Kinderwunsch geeignet [18-20].

Gleichzeitig stehen für Frauen mit Symptomen von Uterusmyomen bisher aber 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, 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“ [1] darstellt. Die Behandlung mit Ryeqo®, die langfristig angewandt werden kann, führt zu einer deutlichen Reduktion und Normalisierung der Menstruationsblutung bzw. sogar zur Blutungsfreiheit sowie zu einer spürbaren Minderung der durch die Uterusmyome verursachten Schmerzen und damit zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen.

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. sogar 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. Die Studienergebnisse von LIBERTY 1 und LIBERTY 2 sind dabei auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

In der Zusammenschau aller Endpunkte demonstriert die IPD-Meta-Analyse, dass unter Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT „Abwartendes Vorgehen“ erreicht wird. Dies zeigt sich in einer Normalisierung der Blutungssymptomatik bzw. dem Erreichen einer vollständigen Blutungsfreiheit, einer deutlichen Reduktion bzw. Freiheit von Uterusmyom-bedingten Schmerzen und damit einhergehend einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen. 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 [21].

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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-215: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen	erheblich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gedeon Richter Plc. (2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/anx_152087_de.pdf.
2. European Commission (2021): Commission Implementing Decision of 16.7.2021 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Ryeqo - relugolix / estradiol / norethisterone acetate", a medicinal product for human use. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152087/dec_152087_en.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-330. [VERTRAULICH].
4. Donnez J (2020): Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review. Journal of clinical medicine; 9(12):1-14.
5. Schmidmayr M, Seifert-Klauss V (2021): Endokrine Therapie von Myomen und Uterus myomatosus. Frauenarzt:338-44.
6. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) (2021): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 28.06.2021]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Stand: 05.11.2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500.
8. David M, Pitz CM, Mihaylova A, Siedentopf F (2016): Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology; 199:137-40.
9. Foth D, Röhl FW, Friedrich C, Tylkoski H, Rabe T, Römer T, et al. (2017): Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. Archives of gynecology and obstetrics; 295(2):415-26.
10. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM (2002): The UFS-QoL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. Obstetrics and gynecology; 99(2):290-300.
11. Myers ER, Goodwin S, Landow W, Mauro M, Peterson E, Pron G, et al. (2005): Prospective data collection of a new procedure by a specialty society: the FIBROID registry. Obstetrics and gynecology; 106(1):44-51.
12. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefers M, Geppert K (2012): Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC women's health; 12:6.

13. Utz-Billing I, Ehrenstein T, David M (2004): Ängste, Erwartungen, Wünsche und Informiertheit bei Frauen mit einem behandlungsbedürftigen Uterus myomatosus. Zentralbl Gynakol; 126(01):V23.
14. Wallwiener M (2019): Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosus. Der Gynäkologe; 52(4):280-7.
15. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. (2010): The burden of uterine fibroids in five European countries. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology; 152(1):96-102.
16. Ghant MS, Sengoba KS, Recht H, Cameron KA, Lawson AK, Marsh EE (2015): Beyond the physical: a qualitative assessment of the burden of symptomatic uterine fibroids on women's emotional and psychosocial health. Journal of Psychosomatic Research; 78(5):499-503.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Myome der Gebärmutter. Stand: 05.05.2021 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.gesundheitsinformation.de/myome-der-gebaermutter.html.
18. Neis KJ, Zubke W, Fehr M, Römer T, Tamussino K, Nothacker M (2016): Hysterektomie bei benignen Erkrankungen der Gebärmutter. Deutsches Ärzteblatt International; 113(14):242.
19. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N (2015): The management of uterine leiomyomas. Journal of obstetrics and gynaecology Canada; 37(2):157-78.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2010): Uterine artery embolisation for fibroids. Stand: 24.11.2010 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg367.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff Volanesorsen. Stand: 15.11.2019 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf.
22. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.
23. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG (2011): The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Seminars in reproductive medicine; 29(5):383-90.
24. Davies J, Kadir RA (2017): Heavy menstrual bleeding: An update on management. Thrombosis research; 151 Suppl 1:S70-s7.
25. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, et al. (2014): EMAS position statement: management of uterine fibroids. Maturitas; 79(1):106-16.
26. Nelson AL, Ritchie JJ (2015): Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. American journal of obstetrics and gynecology; 213(1):97.e1-.e6.
27. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK (2016): Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. Clinical obstetrics and gynecology; 59(1):2-24.
28. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. (2011): Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet (London, England); 378(9800):1396-407.

29. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, et al. (2015): Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. PloS one; 10(7):e0130861.
30. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C (2018): A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. BMC women's health; 18(1):142.
31. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G (1966): Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica; 45(3):320-51.
32. Hallberg L, Nilsson L (1964): Determination of menstrual blood loss. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation; 16:244-8.
33. Lukes AS, Muse K, Richter HE, Moore KA, Patrick DL (2010): Estimating a meaningful reduction in menstrual blood loss for women with heavy menstrual bleeding. Current medical research and opinion; 26(11):2673-8.
34. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA (2013): The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. American journal of obstetrics and gynecology; 209(4):319.e1-.e20.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Abschlussbericht: Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms. Stand: 09.03.2017 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4242/2016-12-15_Erp-RL_MRgFUS-TUF_ZD.pdf.
36. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S (2011): The normal menstrual cycle in women. Animal reproduction science; 124(3-4):229-36.
37. Monleón J, Cañete ML, Caballero V, Del Campo M, Doménech A, Losada M, et al. (2018): Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology; 226:59-65.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff Mogamulizumab. Stand: 15.09.2020 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3780/2020-06-15_Nutzenbewertung-G-BA_Mogaulizumab_D-544.pdf.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Schmerzen bei Endometriose: Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren? (Vorläufiger HTA-Bericht). [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/ht19-02_schmerzen-bei-endometriose_vorlaeufiger-hta-bericht_v1-0.pdf?rev=200903.
40. Ameade EPK, Mohammed BS (2016): Menstrual pain assessment: comparing verbal rating scale (VRS) with numerical rating scales (NRS) as pain measurement tools. International Journal of Women's Health and Wellness; 2(1)
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Bericht Nr. 495: Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05) [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/e14-14_hochfokussierte-ultraschalltherapie-des-uterusmyoms_addendum-zu-auftraegen-e14-04-und-e14-05_v2-0.pdf?rev=117386.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) Stand: 08.03.2017 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1545/Erp-RL_MRgFUS-TUF_2016-12-15_iK-2017-03-09.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms. Stand: 15.12.2016 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4112/2016-12-15_Erp-RL_MRgFUS-TUF_TrG.pdf.
44. Römer T, Doubek K, Foth D, Hadji P, Neulen J, Prömpeler H, et al. (2017): Symptomatischer Uterus myomatosus–zielgerichtete medikamentöse Therapie. Frauenarzt; 58(6):497-503.
45. Coyne KS, Harrington A, Currie BM, Chen J, Gillard P, Spies JB (2019): Psychometric validation of the 1-month recall Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life questionnaire (UFS-QOL). Journal of patient-reported outcomes; 3(1):57.
46. Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB (2012): Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 15(1):135-42.
47. Li J, Kang J, Hunsche E, Hudgens S (2019): PIH57 The Bleeding and Pelvic Discomfort Scale: Measuring patient-reported symptoms in uterine fibroids. Value in Health; 22:S637-S8.
48. Devlin NJ, Brooks R (2017): EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. Applied health economics and health policy; 15(2):127-37.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) Stand: 14.05.2020 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6559/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_TrG.pdf.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Stand: 17.03.2016 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib. Stand: 17.03.2016 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf.
52. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. (2015): Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. European urology; 67(5):825-36.

53. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G (2017): Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. Expert review of clinical pharmacology; 10(3):315-26.
54. Oinonen KA, Mazmanian D (2002): To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? Journal of affective disorders; 70(3):229-40.
55. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. (2019): Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane database of systematic reviews; 10:Ed000142.
56. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T, Szczes A, Friedrich C, Roehl FW, et al. (2016): Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. Archives of gynecology and obstetrics; 293(6):1243-53.
57. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. (2004): Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. Human reproduction (Oxford, England); 19(10):2350-5.
58. Lurie S, Piper I, Woliovitch I, Glezerman M (2005): Age-related prevalence of sonographicaly confirmed uterine myomas. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology; 25(1):42-4.
59. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, Harlow BL, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. (2005): Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. Epidemiology (Cambridge, Mass); 16(3):346-54.
60. Shikora SA, Niloff JM, Bistrian BR, Forse RA, Blackburn GL (1991): Relationship between obesity and uterine leiomyomata. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif); 7(4):251-5.
61. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT (1986): Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. British medical journal (Clinical research ed); 293(6543):359-62.
62. Kehde BH, van Herendael BJ, Tas B, Jain D, Helsen K, Jochems L (2016): Large uterus: what is the limit for a laparoscopic approach? Autopsy & case reports; 6(1):51-6.
63. Carr BR, Stewart EA, Archer DF, Al-Hendy A, Bradley L, Watts NB, et al. (2018): Elagolix Alone or With Add-Back Therapy in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. Obstetrics and gynecology; 132(5):1252-64.
64. Simon JA, Catherino W, Segars JH, Blakesley RE, Chan A, Sniukiene V, et al. (2018): Ulipristal Acetate for Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. Obstetrics and gynecology; 131(3):431-9.
65. Liu JH, Soper D, Lukes A, Gee P, Kimble T, Kroll R, et al. (2018): Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. Obstetrics and gynecology; 132(5):1241-51.
66. Barra F, Seca M, Della Corte L, Giampaolino P, Ferrero S (2019): Relugolix for the treatment of uterine fibroids. Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998); 55(8):503-12.
67. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. (2021): Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. The New England journal of medicine; 384(7):630-42.
68. Myovant Sciences GmbH (2020): LIBERTY 1: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. [Zugriff: 28.06.2021]. URL:

https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049735?term=LIBERTY+2&draw=2&rank=4.

69. Myovant Sciences GmbH (2020): LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003727-27/results.
70. Myovant Sciences GmbH (2017): LIBERTY 1: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049735.
71. Myovant Sciences GmbH (2020): LIBERTY 2: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03103087?term=LIBERTY+2&draw=1&rank=1.
72. Myovant Sciences GmbH (2020): LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids Summary. [Zugriff: 28.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-005113-50/results.
73. Myovant Sciences GmbH (2017): LIBERTY 2: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03103087.
74. Myovant Sciences GmbH (2020): Clinical Study Report. LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. [VERTRAULICH].
75. Myovant Sciences GmbH (2020): Clinical Study Report. LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. [VERTRAULICH].
76. Cohen J (1988): The t test for means. Statistical power analysis for the behavioral sciences; Chapter 2:19-66.
77. Hervé F, Katty A, Isabelle Q, Céline S (2018): Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology; 229:32-7.
78. Nouri K (2019): Medikamentöse Therapie des Uterus myomatosus mit dem Präparat Ulipristalacetat – ein Update. Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich; 29(1):6-12.
79. Gupta S, Jose J, Manyonda I (2008): Clinical presentation of fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology; 22(4):615-26.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-216: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.06.2021	
Zeitsegment	1974 bis 03. Juni 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp relugolix/	98
2	relugolix.mp.	99
3	Ryeqo.mp	0
4	(TAK-385 or "TAK 385" or TAK385).mp.	29
5	(RVT-601 or "RVT 601" or RVT601).mp.	0
6	(MVT-601 or "MVT 601" or MVT601).mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	111
8	random*.tw.	1670663
9	placebo*.mp.	475389
10	double-blind*.tw.	220514
11	8 or 9 or 10	1932081
12	7 and 11	**46**

Tabelle 4-217: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) in MEDLINE

Datenbankname	Medline (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R))	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.06.2021	
Zeitsegment	1946 bis 03. Juni 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Ryeqo.mp.	0
2	relugolix.mp.	36
3	(TAK-385 or "TAK 385" or TAK385).mp.	8
4	(RVT-601 or "RVT 601" or RVT601).mp.	0
5	(MVT-601 or "MVT 601" or MVT601).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	37
7	randomized controlled trial.pt.	532694
8	randomized.mp.	901347
9	placebo.mp.	225680
10	7 or 8 or 9	966836
11	6 and 10	**8**

Tabelle 4-218: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Datum der Suche	04.06.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Ryeqo):ti,ab,kw	0
2	(relugolix):ti,ab,kw	54
3	(TAK-385 or TAK385 OR “TAK 385”):ti,ab,kw	24
4	(RVT-601 or RVT601 or “RVT 601”):ti,ab,kw	7
5	(MVT-601 or MVT601 or “MVT 601”):ti,ab,kw	9
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	68
7	#6 in Trials	**68**

Am 04.06.2021 wurde eine bibliographische Literaturrecherche für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie durchgeführt.

Es wurden insgesamt 122 Treffer identifiziert. Hiervon wurden 15 Treffer ausgeschlossen, da es sich bei ihnen um Dubletten handelte. Von den verbliebenen 107 Publikationen wurden 105 Publikationen mittels Titel- und Abstractscreening auf Basis der prädefinierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien ausgeschlossen (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3). Eine Publikation wurden nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossen [66]. Insgesamt wurde somit 1 relevanter Treffer identifiziert (Abbildung 4-2). Dabei handelt es sich um die Publikation der pivotalen Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 [67].

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-219: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov (Standardsuche)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.06.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Ryeqo OR relugolix OR TAK-385 OR "TAK 385" OR TAK385 OR RVT-601 OR "RVT 601" OR RVT601 OR MVT-601 OR “MVT 601” OR MVT601
Treffer	26

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 26 Treffer. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pivotalen RCT LIBERTY 1 (NCT03049735) und LIBERTY 2 (NCT03103087), die in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurden.

Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-220: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) im *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.06.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Ryeqo OR relugolix OR TAK-385 OR "TAK 385" OR TAK385 OR RVT-601 OR "RVT 601" OR RVT601 OR MVT-601 OR “MVT 601” OR MVT601
Treffer	43

Die Suche im *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) ergab 43 Treffer. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pivotalen RCT LIBERTY 1 (EudraCT Number: 2016-003727-27) und LIBERTY 2 (EudraCT Number: 2016-005113-50), die in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurden.

Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-221: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	04.06.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Ryeqo OR relugolix OR TAK-385 OR TAK 385 OR TAK385 OR RVT-601 OR RVT 601 OR RVT601 OR MVT-601 OR MVT 601 OR MVT601
Treffer	83 Treffer zu 41 Studien

Die Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO war zur Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig, deswegen wurde die neue, cloud-basierte Datenbank (https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx) der WHO für die Suche genutzt.

Die Suche ergab 83 Treffer zu 41 Studien. Unter den Treffern befinden sich auch die relevanten pivotalen RCT LIBERTY 1 (5 Treffer) und LIBERTY 2 (2 Treffer), die in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurden.

Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-222: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

#	Referenz	Ausschlussgrund
1	Barra F, Seca M, Della Corte L, Giampaolino P, Ferrero S (2019): Relugolix for the treatment of uterine fibroids. Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998); 55(8):503-12.	**Ausschlussgrund A6** (Publikationstyp): Review

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-223: Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit der Relugolix-Kombinationstherapie (Ryeqo®) – Liste der ausgeschlossenen Studien

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT04756037	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-050 - A Phase 3, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Contraceptive Efficacy of Relugolix Combination Therapy in Healthy Women 18 to 35 Years of Age Who Are at Risk for Pregnancy - ClinicalTrials.gov (NCT04756037). Stand des Eintrags: 07.05.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04756037	A1
2	NCT04714554	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-054 - A Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence, Two-Period Crossover Study to Assess the Effects of Erythromycin on the Pharmacokinetics of Relugolix, Estradiol, and Norethindrone After Administration of the Relugolix/Estradiol/Norethindrone Acetate Fixed-Dose Combination Tablet in Healthy Postmenopausal Women and on the Pharmacokinetics of Relugolix After Administration of a Single 120-mg Dose in Healthy Adult Men - ClinicalTrials.gov (NCT04714554). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04714554	A1
3	NCT04666129	Myovant Sciences GmbH (2020): MVT-601-049 - A Phase 1, Open-Label, Single-Cohort Safety and Tolerability Study of Relugolix in Combination With Abiraterone Plus Prednisone in Men With High-Risk Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Being Treated With Standard-of-Care Leuprolide and Abiraterone Plus Prednisone - ClinicalTrials.gov (NCT04666129). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04666129	A1
4	NCT03931915	ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. (2019): TAK-385/3-A - Phase III Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in Patients With Endometriosis - ClinicalTrials.gov (NCT03931915). Stand des Eintrags: 11.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03931915	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
5	NCT03751124	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-035 2018-001368-43 (EudraCT Number) - An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids - ClinicalTrials.gov (NCT03751124). Stand des Eintrags: 07.05.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03751124	A6
6	NCT03654274	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3103 2017-004066-10 (EudraCT Number) - SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain - ClinicalTrials.gov (NCT03654274). Stand des Eintrags: 14.05.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03654274	A1
7	NCT03412890	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3003 2017-003310-74 (EudraCT Number) - LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids - ClinicalTrials.gov (NCT03412890). Stand des Eintrags: 10.03.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03412890	A5
8	NCT03204318	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3101 2017-001588-19 (EudraCT Number) - SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain - ClinicalTrials.gov (NCT03204318). Stand des Eintrags: 13.05.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03204318	A1
9	NCT03204331	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3102 2017-001632-19 (EudraCT Number) - SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain - ClinicalTrials.gov (NCT03204331). Stand des Eintrags: 12.04.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03204331	A1
10	NCT03085095	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3201 2017-000160-15 (EudraCT Number) - HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03085095). Stand des Eintrags: 25.03.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03085095	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
11	NCT02792062	Takeda (2016): TAK-385-1011 JapicCTI-163273 (Registry Identifier: JapicCTI) U1111-1183-0020 (Other Identifier: UTN) - A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess Food Effect on Single Oral Dose Administration of TAK-385 Final Formulation in Premenopausal Healthy Adult Women - ClinicalTrials.gov (NCT02792062). Stand des Eintrags: 18.12.2017. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02792062	A1
12	NCT02655224	Takeda (2016): TAK-385-3008 U1111-1178-1086 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-163127 (Registry Identifier: JapicCTI) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms Associated With Uterine Fibroids - ClinicalTrials.gov (NCT02655224). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02655224	A2
13	NCT02655237	Takeda (2016): TAK-385/CCT-002 U1111-1178-0989 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-163128 (Registry Identifier: JapicCTI) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids - ClinicalTrials.gov (NCT02655237). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02655237	A3
14	NCT02396147	Takeda (2015): TAK-385-1010 U1111-1165-3720 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study Evaluating the Relative Bioavailability and Effect of Food on TAK-385 Tablet Formulations in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02396147). Stand des Eintrags: 25.07.2016. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02396147	A1
15	NCT02252354	Takeda (2014): TAK-385-1009 2014-001564-35 (EudraCT Number) U1111-1159-5663 (Registry Identifier: WHO) 14/WA/1087 (Registry Identifier: NRES) - An Open-Label, Single-Centre, Two Part Phase I Mass Balance Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Absolute Bioavailability of Orally Administered [14C]-TAK-385 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02252354). Stand des Eintrags: 27.10.2016. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02252354	A1
16	NCT02141659	Takeda (2014): TAK-385/TB-AK160108 U1111-1156-6034 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-385 Alone in Hormone Treatment- naive Japanese Patients With Non-metastatic Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02141659). Stand des Eintrags: 19.11.2018. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02141659	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
17	NCT02135445	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27003 Merge to Takeda U1111-1152-9537 (Other Identifier: World Health Organization) 2013-005002-53 (EudraCT Number) 14/LO/1052 (Registry Identifier: NRES) - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT) - ClinicalTrials.gov (NCT02135445). Stand des Eintrags: 13.04.2017. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02135445	A1
18	NCT02093390	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27005 U1111-1183-0138 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02093390). Stand des Eintrags: 06.06.2016. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093390	A1
19	NCT02083185	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27002 U1111-1162-5028 (Registry Identifier: WHO) 172837 (Registry Identifier: HC-CTD) - A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02083185). Stand des Eintrags: 09.05.2018. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02083185	A1
20	NCT01458301	Takeda (2011): TAK-385/CCT-101 U1111-1123-6890 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-111588 (Registry Identifier: JapicCTI) - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Endometriosis - ClinicalTrials.gov (NCT01458301). Stand des Eintrags: 25.02.2014. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01458301	A1
21	NCT01452659	Takeda (2011): TAK-385/CCT-001 U1111-1123-6815 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-111590 (Registry Identifier: JapicCTI) - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Uterine Fibroids - ClinicalTrials.gov (NCT01452659). Stand des Eintrags: 21.01.2013. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01452659	A2
22	NCT01452685	Takeda (2011): TAK-385/OCT-101 U1111-1123-6973 (Registry Identifier: WHO) JapicCTI-11589 (Registry Identifier: JapicCTI) - A Phase II, Multicenter, Long-term Extension Study to Compare the Safety and Efficacy of TAK-385 (10, 20, and 40 mg) Following Oral Administration for 12 Weeks or More in the Treatment of Endometriosis - ClinicalTrials.gov (NCT01452685). Stand des Eintrags: 08.05.2014. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01452685	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
23	NCT04523207	Janssen Research & Development, LLC (2020): CR108875 56021927PCR2041 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase 2 Study of the Adjuvant Treatment of Apalutamide and Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Treatment-naive Participants Who Have Undergone Radical Prostatectomy (RP) for Non-metastatic Prostate Cancer and Who Are at High Risk for Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04523207). Stand des Eintrags: 24.05.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04523207	A1
24	NCT03744507	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-034 2018-001367-22 (EudraCT Number) - A Prospective Observational Study of Bone Mineral Density in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis - ClinicalTrials.gov (NCT03744507). Stand des Eintrags: 10.11.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03744507	A5
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
25	2017-004066-10	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3103 - SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain - EU-CTR (2017-004066-10). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004066-10	A1
26	2017-001632-19	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3102 - SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain - EU-CTR (2017-001632-19). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001632-19	A1
27	2017-001588-19	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3101 - SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain - EU-CTR (2017-001588-19). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001588-19	A1
28	2018-001368-43	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-035 - An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids - EU-CTR (2018-001368-43). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001368-43	A6

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
29	2017-003310-74	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3003 - LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids - EU-CTR (2017-003310-74). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003310-74	A5
30	2017-000160-15	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3201 - HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer - EU-CTR (2017-000160-15). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000160-15	A1
31	2014-005162-29	University of Insubria (2019): 2 - A pilot, prospective cohort study - EU-CTR (2014-005162-29). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005162-29	A1
32	2013-003784-56	VUAB Pharma a.s. (2014): NV012013 - An open, randomized, clinical trial parallel-controlled with Mycostatin oral suspension, evaluating the efficacy of Nystatin oral gel and Nystatin oral suspension in adult patients with oropharyngeal candidiasis. - EU-CTR (2013-003784-56). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003784-56	A1
33	2006-006940-69	Lund University Hospital (2007): 601 - Add-on treatment of mental illness with anti-viral medicine - EU-CTR (2006-006940-69). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006940-69	A1
34	2009-013406-13	Masaryk University (2009): GBM-DC-2009 - First Line Therapy of Glioblastoma Multiforme with Surgical Resection, Irradiation Therapy, Temozolomide and Additional Tumour-Lysate Pulsed Dendritic Cell Vaccination. A Feasibility Phase II Study. - EU-CTR (2009-013406-13). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013406-13	A1
35	2017-000842-23	Medical University Innsbruck (2018): AdAM_2017 - Adjuvante Imiquimod Therapie zur Senkung der Rezidivrate nach operativer Therapie bei analen HPV-Läsionen - EU-CTR (2017-000842-23). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000842-23	A1
36	2021-000566-14	Masarykova univerzita (2021): CoVigi - Post-authorization Phase IV effectiveness and safety multicentric study of COVID-19 vaccines - EU-CTR (2021-000566-14). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000566-14	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
37	2004-000394-60	A. Carlsson Research AB (2004): ACR16C007 - A randomised phase II multicentre, double blind, parallel group, placebo controlled study of ACR16 50 mg once daily for the symptomatic treatment of Huntington disease - EU-CTR (2004-000394-60). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000394-60	A1
38	2013-003155-38	GlaxoSmithKline Biologicals (2015): 116926 - A Phase III, double-blind, randomised, controlled, multi-country, multi-centre study to evaluate the immunogenicity and safety of GSK Biologicals' quadrivalent influenza vaccine candidate, GSK2282512A (FLU Q-QIV), compared to GSK Biologicals' trivalent influenza vaccine Fluarix®, administered intramuscularly to children 6 to 35 months of age - EU-CTR (2013-003155-38). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003155-38	A1
39	2016-000723-94	Lyric Pharmaceuticals, Inc. (2016): LP101-CL-201 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Intravenous Ulimorelin (LP101) in Patients with Enteral Feeding Intolerance - EU-CTR (2016-000723-94). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000723-94	A1
40	2017-001543-13	Morten Tange Kristensen/Hvidovre Hospital (2018): HIP-SAP - Preliminary effect and safety of physiotherapy with strength training and protein-dense nutritional supplement in combination with anabolic steroids in cross-continuum rehabilitation of patients with hip fracture - a randomized controlled pilot trial. (The HIP-SAP trial) - EU-CTR (2017-001543-13). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001543-13	A1
41	2016-002177-35	Masarykova univerzita (2017): GNB-2015 - The effect of gabapentin used as a preemptive to the emergence and development chronic neuropathic pain in patients after spinal cord trauma - EU-CTR (2016-002177-35). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002177-35	A1
42	2020-002936-55	Masarykova univerzita (2020): MSC-EB_2020 - Safety and Efficacy of Allogenic Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Epidermolysis Bullosa: Clinical Trial Phase I/II - EU-CTR (2020-002936-55). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002936-55	A1
43	2010-023601-35	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2012): FpS-AS-202 - A 12-Week Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fp Spiromax® (Fluticasone Propionate Inhalation Powder) Administered Orally Twice Daily compared with Placebo in Adolescent and Adult Subjects with Severe Persistent Asthma Uncontrolled on High dose Inhaled Corticosteroid Therapy - EU-CTR (2010-023601-35). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023601-35	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
44	2010-023600-27	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2011): FpS-AS-201 - A 12-Week Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fp Spiromax® (Fluticasone Propionate Inhalation Powder) Administered Twice Daily compared with Placebo in Adolescent and Adult Subjects with Persistent Asthma Uncontrolled on Non-steroidal Therapy. - EU-CTR (2010-023600-27). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023600-27	A1
45	2005-006078-84	Generics [UK] Ltd trading as Merck Generics (2007): BS558 - A two-way crossover, sequential-dose, double-blinded, double-dummy, multiple dose, pharmacodynamic, comparative study of fluticasone propionate, 500 µg and 1000 µg twice daily delivered via pressurized metered dose inhaler inhaler versus Flixotide®, 500 µg and 1000 µg twice daily delivered via pressurized metered dose inhaler in patients with mild stable asthma - EU-CTR (2005-006078-84). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006078-84	A1
46	2004-000450-23	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc., Clinical Research and Development (2004): 3151A1-303-WW - A 10-MONTH OPEN-LABEL EVALUATION OF THE LONG-TERM SAFETY OF DVS-233 SR IN OUTPATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER - EU-CTR (2004-000450-23). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000450-23	A1
47	2014-003388-39	Masarykova univerzita (2015): KDO_DC1311 - COMBINED ANTITUMOR THERAPY WITH EX VIVO MANIPULATED DENDRITIC CELLS PRODUCING INTERLEUKIN-12 IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH PROGRESSIVE, RECURRENT OR PRIMARILY METASTATIC HIGH-RISK TUMORS - EU-CTR (2014-003388-39). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003388-39	A1
48	2015-001195-21	SÃ¸rlandet Hospital (2015): SFK3 - NoTOPain - EU-CTR (2015-001195-21). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001195-21	A1
49	2011-003623-35	Bionorica SE (2012): CRS-02 - A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess efficacy and safety of two dosages of a herbal medicinal product (dry extract BNO 1016) in patients with chronic rhinosinusitis - EU-CTR (2011-003623-35). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003623-35	A1
50	2006-001702-88	Novacea, Inc. (2006): 011-007 - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating DN-101 in Combination with Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (ASCENT-2) - EU-CTR (2006-001702-88). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001702-88	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
51	2015-002584-41	Masarykova univerzita (2016): CEPOETA-2015-01 - RECURENT NEUROBLASTOMA AND EWING´S SARCOMA: TREOSULPHAN BASED HIGH DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS PBSC SUPPORT - EU-CTR (2015-002584-41). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002584-41	A1
52	2011-005054-59	Biotie Therapies Inc. (2013): SYN115-CL02 - A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of SYN115 as adjunctive therapy in levodopa-treated Parkinson's subjects with end of dose wearing off - EU-CTR (2011-005054-59). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005054-59	A1
53	2004-002708-13	Synergia Pharma, Inc. (2005): SP002 - A RANDOMIZED, BLINDED, CROSSOVER TRIAL OF A SINGLE DOSE OF ORAL L-DOPS 300 MG IN AN ENVIRONMENTAL EXPOSURE UNIT IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS - EU-CTR (2004-002708-13). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002708-13	A1
54	2021-001637-39	Repare Therapeutics (2021): RP-6306-01 - Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of RP-6306 in Patients with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2021-001637-39). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001637-39	A1
55	2010-023394-19	Maatschap Cardiologie Isala (2010): 9129 - Early Beta blocker Administration before reperfusion in patients with ST-Elevation Myocardial Infarction who are planned to undergo primary PCI - EU-CTR (2010-023394-19). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023394-19	A1
56	2018-003349-41	Sublimity Therapeutics (Hold Co) Ltd. (2018): CYC-202 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ST-0529 in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - EU-CTR (2018-003349-41). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003349-41	A1
57	2017-002976-24	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2018): TV50717-CNS-30060 - A Well-Controlled, Fixed-Dose Study of TEV 50717 (Deutetrabenazine) for the Treatment of Tics Associated with Tourette Syndrome - EU-CTR (2017-002976-24). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002976-24	A1
58	2016-000622-19	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2018): TV50717-CNS-30046 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of TEV-50717 (deutetrabenazine) for the Treatment of Tourette Syndrome in Children and Adolescents - EU-CTR (2016-000622-19). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000622-19	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
59	2016-000630-22	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2018): TV50717-CNS-30047 - An Open-Label, Long-Term Safety Study Including a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Period of TEV-50717 (deutetrabenazine) for the Treatment of Tourette Syndrome in Children and Adolescents - EU-CTR (2016-000630-22). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000630-22	A1
60	2020-000301-87	Repare Therapeutics (2020): RP-3500-01 - Phase 1/2a Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of RP-3500 Alone or in Combination with Talazoparib in Advanced Solid Tumors with ATR inhibitor Sensitizing Mutations (TRESR Study) - EU-CTR (2020-000301-87). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000301-87	A1
61	2004-000480-10	Cell Therapeutics, Inc. Sede Secondaria (2005): PIX301 - Pixantrone (BBR 2778) versus Other Chemotherapeutic Agents for Third-line Single Agent Treatment of Patients with Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Randomized, Controlled, Phase III Comparative Trial - EU-CTR (2004-000480-10). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000480-10	A1
62	2006-002578-23	Pfizer Ltd (2006): A3971013 - A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF UK- 432,097 DRY POWDER FOR INHALATION IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - EU-CTR (2006-002578-23). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002578-23	A1
63	2020-001537-13	Alexion Pharmaceuticals, Inc. (2021): ALXN1210-NEPH-202 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adult Participants With Proliferative Lupus Nephritis (LN) or Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) - EU-CTR (2020-001537-13). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001537-13	A1
64	2008-005514-40	Universitätslehrkrankenhaus Hall in Tirol (2008): BO-001 - Endothelin Receptor Blockade in Heart Failure with Diastolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension - EU-CTR (2008-005514-40). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005514-40	A1
65	2017-001976-48	Bristol-Myers Squibb international Corporation (2018): IM011023 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease - EU-CTR (2017-001976-48). [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001976-48	A1
WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)			

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
66	NCT04756037	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-050 - A Phase 3, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Contraceptive Efficacy of Relugolix Combination Therapy in Healthy Women 18 to 35 Years of Age Who Are at Risk for Pregnancy - WHO ICTRP (NCT04756037). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756037	A1
67	NCT04714554	Myovant Sciences GmbH (2021): MVT-601-054 - A Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence, Two-Period Crossover Study to Assess the Effects of Erythromycin on the Pharmacokinetics of Relugolix, Estradiol, and Norethindrone After Administration of the Relugolix/Estradiol/Norethindrone Acetate Fixed-Dose Combination Tablet in Healthy Postmenopausal Women and on the Pharmacokinetics of Relugolix After Administration of a Single 120-mg Dose in Healthy Adult Men - WHO ICTRP (NCT04714554). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714554	A1
68	NCT04666129	Myovant Sciences GmbH (2020): MVT-601-049 - A Phase 1, Open-Label, Single-Cohort Safety and Tolerability Study of Relugolix in Combination With Abiraterone Plus Prednisone in Men With High-Risk Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Being Treated With Standard-of-Care Leuprolide and Abiraterone Plus Prednisone - WHO ICTRP (NCT04666129). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666129	A1
69	NCT03931915	ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. (2019): TAK-385/3-A - Phase III Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in Patients With Endometriosis - WHO ICTRP (NCT03931915). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931915	A1
70	NCT03751124	Myovant Sciences GmbH (2018): 2018-001368-43 MVT-601-035 - An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids - WHO ICTRP (NCT03751124). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751124	A6
71	NCT03744507	Myovant Sciences GmbH (2018): 2018-001367-22 MVT-601-034 - A Prospective Observational Study of Bone Mineral Density in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis - WHO ICTRP (NCT03744507). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744507	A5

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
72	NCT03654274	Myovant Sciences GmbH (2018): 2017-004066-10 MVT-601-3103 - SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain - WHO ICTRP (NCT03654274). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03654274	A1
73	2017-004066-10	Myovant Sciences GmbH (2018): MVT-601-3103 - SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain - SPIRIT EXTENSION - WHO ICTRP (2017-004066-10). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004066-10-ES	A1
74	NCT03412890	Myovant Sciences GmbH (2018): 2017-003310-74 MVT-601-3003 - LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids - WHO ICTRP (NCT03412890). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412890	A5
75	2017-003310-74	Myovant Sciences GmbH (2017): 2017-003310-74-GB MVT-601-3003 - LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids - WHO ICTRP (2017-003310-74). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003310-74-BE	A5
76	2017-001588-19	Myovant Sciences GmbH (2017): 2017-001588-19-CZ MVT-601-3101 - SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain - SPIRIT 1 - WHO ICTRP (2017-001588-19). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001588-19-PL	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
77	NCT03204318	Myovant Sciences GmbH (2017): 2017-001588-19 MVT-601-3101 - SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain - WHO ICTRP (NCT03204318). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204318	A1
78	NCT03204331	Myovant Sciences GmbH (2017): 2017-001632-19 MVT-601-3102 - SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Endometriosis-Associated Pain - WHO ICTRP (NCT03204331). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204331	A1
79	2017-000160-15	Myovant Sciences GmbH (2017): MVT-601-3201 NCT03085095 - HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer - HERO - WHO ICTRP (2017-000160-15). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000160-15-NL	A1
80	NCT03085095	Myovant Sciences GmbH (2017): 2017-000160-15 MVT-601-3201 - HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT03085095). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085095	A1
81	NCT02792062	Takeda (2016): JapicCTI-163273 TAK-385-1011 U1111-1183-0020 - A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess Food Effect on Single Oral Dose Administration of TAK-385 Final Formulation in Premenopausal Healthy Adult Women - WHO ICTRP (NCT02792062). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792062	A1
82	NCT02655224	Takeda (2016): JapicCTI-163127 TAK-385-3008 U1111-1178-1086 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms Associated With Uterine Fibroids - WHO ICTRP (NCT02655224). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655224	A2

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
83	NCT02655237	Takeda (2016): JapicCTI-163128 TAK-385/CCT-002 U1111-1178-0989 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids - WHO ICTRP (NCT02655237). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655237	A3
84	NCT02396147	Takeda (2015): TAK-385-1010 U1111-1165-3720 - A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Study Evaluating the Relative Bioavailability and Effect of Food on TAK-385 Tablet Formulations in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02396147). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02396147	A1
85	NCT02252354	Takeda (2014): 14/WA/1087 2014-001564-35 TAK-385-1009 U1111-1159-5663 - An Open-Label, Single-Centre,Two Part Phase I Mass Balance Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Absolute Bioavailability of Orally Administered [14C]-TAK-385 in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02252354). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252354	A1
86	NCT02141659	Takeda (2014): TAK-385/TB-AK160108 U1111-1156-6034 - A Phase 1, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-385 Alone in Hormone Treatment- naÃ¯ve Japanese Patients With Non-metastatic Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT02141659). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141659	A1
87	NCT02135445	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): 14/LO/1052 2013-005002-53 C27003 Merge to Takeda U1111-1152-9537 - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT) - WHO ICTRP (NCT02135445). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135445	A1
88	NCT02093390	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): C27005 U1111-1183-0138 - A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02093390). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093390	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
89	NCT02083185	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2014): 172837 C27002 U1111-1162-5028 - A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT02083185). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083185	A1
90	NCT01452659	Takeda (2011): JapicCTI-111590 TAK-385/CCT-001 U1111-1123-6815 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Uterine Fibroids - WHO ICTRP (NCT01452659). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452659	A2
91	NCT01452685	Takeda (2011): JapicCTI-11589 TAK-385/OCT-101 U1111-1123-6973 - A Phase II, Multicenter, Long-term Extension Study to Compare the Safety and Efficacy of TAK-385 (10, 20, and 40 mg) Following Oral Administration for 12 Weeks or More in the Treatment of Endometriosis - WHO ICTRP (NCT01452685). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452685	A1
92	NCT01458301	Takeda (2011): JapicCTI-111588 TAK-385/CCT-101 U1111-1123-6890 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Endometriosis - WHO ICTRP (NCT01458301). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458301	A1
93	JPRN-JapicCTI-111588	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (): - A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of endometriosis - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-111588). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111588	A1
94	JPRN-JapicCTI-111589	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (): A Phase II, multicenter, long-term extension study to compare the safety and efficacy of TAK-385 (10, 20, and 40 mg) following oral administration for 12 weeks or more in the treatment of endometriosis - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-111589). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111589	A1

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
95	JPRN-JapicCTI-111590	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (): - A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of uterine fibroids - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-111590). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111590	A2
96	JPRN-JapicCTI-163127	Takeda Pharmaceutical Company Limited (): - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms associated with Uterine Fibroids - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163127). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163127	A2
97	JPRN-JapicCTI-163128	Takeda Pharmaceutical Company Limited (): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg compared with Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163128). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163128	A3
98	JPRN-JapicCTI-163273	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (): - A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess Food Effect on Single Oral Dose Administration of TAK-385 Final Formulation in Premenopausal Healthy Adult Women - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163273). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163273	A1
99	JPRN-JapicCTI-142536	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. (): - A Phase 1, Randomized, Open-Label Study of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist in Japanese Patients With Androgen Deprivation Treatment-Naive Nonmetastatic Prostate Cancer - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-142536). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142536	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-224 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-224 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBERTY 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: • Bestimmung des Nutzens von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit Estradiol (E2) 1 mg und Norethisteronacetat (NETA) 0,5 mg im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen bei starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome. Sekundäre Ziele: • Bestimmung des Nutzens der 24-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. einer 24-wöchigen Einnahme von E2 und NETA (1 mg / 0,5 mg) im Vergleich zu einer 24-wöchigen Einnahme von Placebo hinsichtlich: – Erreichen einer Amenorrhoe; – Änderung der Hämoglobinkonzentration; – Auswirkungen auf Uterusmyom-assoziierte Symptome, Aktivitäten und gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Uterusmyome, gemessen anhand verschiedener Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens; – PGA für Funktion und Symptome – Auswirkungen starker Menstruationsblutungen auf soziale, Freizeit- und körperliche Aktivitäten, gemessen anhand des *Menorrhagia Impact Questionnaire* (MIQ); – Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen; – Uterusvolumen; – Volumen des Uterusmyoms • Bestimmung des Nutzens der 12-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich, gefolgt von einer 12-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg im Vergleich zu einer 24-wöchigen Einnahme von Placebo bei starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome. • Bestimmung der Sicherheit der 24-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. einer 24-wöchigen Einnahme von E2 und NETA (1 mg / 0,5 mg) im Vergleich zu einer 24-wöchigen Einnahme von Placebo bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome. • Bestimmung der prozentualen Veränderung der Knochenmineraldichte (*Bone Mineral Density*, BMD) an der Lendenwirbelsäule (L1–L4) in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe von Woche 0 bis Woche 12 im Vergleich zur Relugolix + verzögert E2 / NETA-Gruppe bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome. • Veränderung der Knochenmineraldichte bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome, die über 24 Wochen mit Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Einnahme von E2 1 mg und NETA 0,5 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen, die über 24 Wochen mit Placebo behandelt wurden; • Bestimmung der Inzidenz vasomotorischer Symptome bei der Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Einnahme von E2 1 mg und NETA 0,5 mg bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome; • Bewertung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkungen einer 24-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Einnahme von E2 1 mg und NETA 0,5 mg. Explorative Ziele: • Bestimmung des Nutzens einer 24-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Einnahme von E2 1 mg und NETA 0,5 mg im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der EQ-5D-5L.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	LIBERTY 1 ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der 24-wöchigen, oralen Einnahme von 40 mg Relugolix einmal täglich in Kombination mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg. Patientinnen, die alle Zulassungskriterien erfüllten, wurden 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten einmal täglich eine verblindete Therapie mit entweder 40 mg Relugolix in Kombination mit E2 1 mg und 0,5 mg NETA (Gruppe A; im Folgenden als Relugolix + E2 / NETA-Gruppe bezeichnet), oder Relugolix 40 mg (Monotherapie) einmal täglich über 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg für12 Wochen (Gruppe B; im Folgenden als „Relugolix + verzögert E2 / NETA-Gruppe bezeichnet) oder Placebo für 24 Wochen (Gruppe C). Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Nordamerika vs. „Rest der Welt“) und mittlerem MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml vs. ≥ 225 ml), gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode, durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es war geplant, dass ungefähr 390 Patientinnen im Verhältnis 1 : 1 : 1 randomisiert werden, um entweder über 24 Wochen einmal täglich Relugolix + E2 / NETA (N = 130), oder über 12 Wochen eine Relugolix-Monotherapie gefolgt von einer 12-wöchigen kombinierten Einnahme von Relugolix + E2 / NETA (Relugolix + verzögert E2 / NETA) (N = 130) oder Placebo für 24 Wochen (N = 130) oral einzunehmen. Insgesamt 388 Patientinnen wurden randomisiert, 128 Patientinnen wurden in die Relugolix + E2 / NETA-Gruppe, 132 Patientinnen wurden der Relugolix + verzögert E2 / NETA-Gruppe und 128 Patientinnen wurden in die Placebo-Gruppe randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protocol Amendment 1 vom 08.02.2017:** • **Entfernung von Einschlusskriterium 3:** „Hat einen *Body Mass Index* (BMI) im Bereich von 18,0 bis (einschließlich) 40,0 kg/m^2;“ *Begründung:* Eine weitere Gewichtsbeschränkung, die sich nicht auf die Eignung der Patientin für einen DXA-Scanner (gemäß Einschlusskriterium 4) bezieht, war nicht erforderlich. • **Einschlusskriterium 5 (nun Einschlusskriterium 4):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat eine Diagnose von Uterusmyomen, die durch einen transvaginalen und / oder transabdominalen Ultraschall mit Kochsalzlösung oder Gelkontrast im Screeningzeitraum bestätigt wird. Mindestens ein Uterusmyom muss von einer zentralen Auslesestelle überprüft werden, um mindestens eines der folgenden Kriterien zu erfüllen: a) Subseröses, intramurales, submuköses nicht gestieltes Myom mit einem Durchmesser ≥ 2 cm (längster Durchmesser) oder b) Mehrere kleine Myome mit einem Gesamtvolumen des Uterus von ≥ 130 cm^3;“ *Aktualisierte Formulierung:* “Hat eine Diagnose von Uterusmyomen, die durch einen transvaginalen Ultraschall während des Screeningzeitraums bestätigt wird. Mindestens ein Uterusmyom muss von einem zentralen Leser überprüft werden, um mindestens eines der folgenden Kriterien zu erfüllen: a) Subseröses, intramurales oder < 50% intracavitäres submuköses Myom mit einem Durchmesser ≥ 2 cm (längster Durchmesser), oder b) Mehrere kleine Myome mit einem Gesamtvolumen Uterus von ≥ 130 cm^3”. Hinweis 1: Wurde bereits ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt, kann auch ein transabdominaler Ultraschall durchgeführt werden, wenn der Uterus mit transvaginalem Ultraschall zum Beispiel aufgrund des vergrößerten Volumens nicht ausreichend abgebildet werden kann.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hinweis 2: Kochsalz- oder Gelkontrast ist nicht erforderlich, kann jedoch durchgeführt werden, um Myome nachzuweisen, die das Einschlusskriterium erfüllen, wenn diese mit transvaginalem Ultraschall allein nicht ausreichend dargestellt werden können." *Begründung:* Um Situationen abzuklären, in denen ein transabdominaler Ultraschall mit Kochsalzlösung oder Gelkontrast durchgeführt werden soll. • **Änderung von Ausschlusskriterium 5:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat einen Baseline-Z-Score für die Knochenmineraldichte < -2,0 gemessen an der Wirbelsäule oder an der gesamten Hüfte." *Aktualisierte Formulierung:* „Hat einen Z-Score für die Knochenmineraldichte < -2,0 gemessen an der Wirbelsäule, an der gesamten Hüfte oder am Schenkelhals." *Begründung:* Ausschluss von Patientinnen mit einem Z-Score für die Knochenmineraldichte von < -2,0 am Schenkelhals. • **Placebo-Matching:** *Ursprünglich:* Placebo und aktive Tabletten/Kapseln werden in Größe, Form, Farbe und Geruch gleichartig präsentiert. *Aktualisiert:* Placebo und aktive Tabletten/Kapseln werden in Größe, Form, Farbe gleichartig präsentiert *Begründung:* Geruch wird nicht spezifisch getestet. • **Einschlusskriterium 4 (nun 5):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat starke Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen, was durch ein MBL-Volumen von ≥ 80 ml pro Zyklus belegt wird, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode über zwei Menstruationszyklen hinweg während des Screeningzeitraums." *Aktualisierte Formulierung:* „Hat starke Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen, was durch ein MBL-Volumen von ≥ 160 ml innerhalb eines Zyklus oder ≥ 80 ml pro Zyklus über zwei Menstruationszyklen hinweg, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode während des Screeningzeitraums, belegt wird." *Begründung:* Um Patientinnen, bei denen ein MBL-Volumen, dass mindestens doppelt so hoch ist wie ≥ 80 ml gemessen wurde, den Einschluss in die Studie basierend auf Daten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zum MBL-Volumen aus nur einem Zyklus anstelle von zwei Zyklen zu ermöglichen. • **Einschlusskriterium 7 (nun 6):** *Ursprüngliche Formulierung:* "…es wird nicht erwartet, dass es sich bei der Patientin um eine Kandidatin für gynäkologische Operationen oder Ablationsverfahren handelt …" *Aktualisierte Formulierung:* "…bei den Patientinnen sind keine gynäkologischen Operationen oder Ablationsverfahren für Uterusmyome geplant…" *Begründung:* Um die Intention dieses Kriteriums zu verdeutlichen. • **Einschlusskriterium 9 (nun 8):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hatte einen bilateralen Tubenverschluss (einschließlich Ligation und Blockade-Methoden wie Essure™), mindestens vier Monate vor der ersten Screening-Visite (Patientinnen mit Essure™ benötigen eine Bestätigung des Tubenverschlusses durch Hysterosalpingographie)" *Aktualisierte Formulierung:* „Hatte einen bilateralen Tubenverschluss (einschließlich Ligation und Blockade-Methoden wie Essure™), mindestens vier Monate vor der ersten Screening-Visite (Patientinnen mit Essure™ müssen eine vorherige Bestätigung des Tubenverschlusses durch eine Hysterosalpingographie haben und nach Ansicht des Prüfers keine Hinweise auf ein „Post-Essure™-Syndrom aufweisen)." *Begründung:* Änderung um Patientinnen mit potenziellem Post-Essure™-Syndrom auszuschließen. • **Einschlusskriterium 10 (nun 9):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Während des Screeningzeitraums durchgeführte adäquate Endometriumbiopsie (Aspirationsbiopsie), wobei die Ergebnisse keine klinisch signifikante Endometriumpathologie (Hyperplasie, Polyp, Endometritis oder Endometriumkarzinom) zeigen." *Aktualisierte Formulierung:* „Eine adäquate Endometriumbiopsie (Aspirationsbiopsie) wird während des Screeningzeitraums durchgeführt, wobei die Ergebnisse keine klinisch signifikante Endometriumpathologie (Hyperplasie, Polyp oder Endometriumkarzinom) zeigen. Hinweis: Polypen < 2,0 cm im Ultraschall sind nicht ausgeschlossen." *Begründung:* Endometritis als Ausschlusskriterium entfernen und den Ausschluss von Polypen mit den anderen Einschlusskriterien in Einklang bringen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• **Einschlusskriterium 11 (nun 10):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Wenn zum Zeitpunkt der Baseline-Visite die Patientin ≥ 39 Jahre alt ist, muss diese eine unauffällige Mammographie (*Breast Imaging Reporting and Data System category 1 to 3* oder gleichwertiger Befund) während des Screeningzeitraums oder innerhalb von 3 Monaten vor dem Screeningzeitraum aufweisen." *Aktualisierte Formulierung:* „Wenn zum Zeitpunkt der Baseline-Visite die Patientin ≥ 39 Jahre alt ist, muss diese eine unauffällige Mammographie (*Breast Imaging Reporting and Data System category 1 to 2* oder gleichwertiger Befund) während des Screeningzeitraums oder innerhalb von 6 Monaten vor dem Screeningzeitraum aufweisen." *Begründung:* Um das Einschlusskriterium mit den empfohlenen Mammographie-Screening-Intervallen in Einklang zu bringen, wurde die zurückliegende Behandlungsdauer auf ~ 6 Monaten festgelegt; Patientin mit BI-RADS 3-Messwerten wurden aufgrund ihres erhöhten Risikos nicht eingeschlossen. • **Einschlusskriterium 12:** *Ursprüngliche Anforderung:* „Ein Randomisierungsautorisierungsformular wurde von einem medizinischen Monitor der Studie unterzeichnet, der die Patientin für die Randomisierung genehmigt hatte." *Aktualisierung:* Dieses Kriterium wurde entfernt. *Begründung:* Definition der Verwendung der Randomisierungsautorisierung in den Verfahrensdokumenten der Studie und nicht im Protokoll. • **Ausschlusskriterium 1:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat während des Screeningzeitraums einen transvaginalen und / oder transabdominalen Ultraschall, der eine andere Pathologie als Uterusmyome aufweist, die für die starken Menstruationsblutungen der Patientin verantwortlich sein oder dazu beitragen könnten, wie z. B. Uterus- oder Zervixpolypen oder andere klinisch signifikante gynäkologische Störungen, die vom Prüfer festgestellt und weiter abgeklärt werden sollten und/oder behandelt werden sollten." *Aktualisierte Formulierung:* „Hat während des Screeningzeitraums einen transvaginalen und / oder transabdominalen Ultraschall, der eine andere Pathologie als Uterusmyome zeigt, die für die starken Menstruationsblutungen der Patientin verantwortlich sein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder dazu beitragen könnten, wie Uterus- oder Zervixpolypen > 2,0 cm, eine große einfache Ovarialzyste > 4,0 cm, Endometriom(e) > 4,0 cm oder jede andere klinisch signifikante gynäkologische Störung, die vom Prüfer festgestellt wurde und eine weitere Beurteilung und / oder Behandlung während der Studie erfordert. Hinweis: Eine Kochsalzlösung basierte Sonographie bzw. Gelkontrast-Sonographie ist nicht routinemäßig erforderlich. Die Verwendung eines solchen Kontrastmittels ist nur erforderlich, wenn das Endometrium nicht bewertet werden kann oder wenn mehrdeutige und möglicherweise ausschließende Befunde im transvaginalen oder transabdominalen Ultraschall vorliegen (z. B. vermutete intrauterine Raumforderungen, zweideutige Endometriumbefunde usw.).“ *Begründung:* Beispiele für häufige Befunde hinzuzufügen, die als Ausschlusskriterium eingestuft werden würden; Klärung von Situationen, in denen eine Infusion mit Kochsalzlösung oder Gel durchgeführt werden sollte; Patientinnen mit Befunden, die keine sofortige Untersuchung oder Behandlung benötigten, sollte die Studienteilnahme ermöglicht werden. • **Ausschlusskriterium 2:** *Ursprüngliche Formulierung* „Hat unerklärte Vaginalblutungen außerhalb ihres regulären Menstruationszyklus.“ *Geändertes Ausschlusskriterium:* „Hat nach Ansicht des Prüfers ein schnell wachsendes Uterusmyom.“ *Begründung*: Entfernen eines Ausschlusskriteriums, welches eine Manifestation des Krankheitszustands sein kann und Hinzufügen eines Ausschlusskriterium für Uterusmyome mit erhöhtem malignem Risiko. • **Ergänzung von Ausschlusskriterium 10 g, h:** *Ergänzung:* „Migräne mit Aura; Anamnese einer Porphyrie.“ *Begründung:* Hinzufügen von Migräne mit Aura als Beispiel für eine Kontraindikation für die Behandlung mit niedrig dosiertem Estradiol und Norethisteronacetat, und Hinzufügen des Ausschlusskriteriums Porphyrie, welches in einigen Ländern in der Fachinformation aufgeführt ist. • **Ausschlusskriterium 12:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat eine der folgenden zervikalen Pathologien: hochgradige zervikale Neoplasien, atypische Drüsenzellen, atypische endozervikale Zellen, atypische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Plattenepithelzellen, die auf eine hochgradige Veränderung hinweisen. Patientinnen mit atypischen Plattenepithelzellen von unklarer Bedeutung und niedriggradiger zervikaler Neoplasie können in die Studie aufgenommen werden." *Aktualisierung:* „Hat eine der folgenden zervikalen Pathologien: hochgradige zervikale Neoplasie, atypische Drüsenzellen, atypische endozervikale Zellen, atypische Plattenepithelzellen, die auf eine hochgradige Veränderung hinweisen. Patientinnen mit atypischen Plattenepithelzellen von unklarer Bedeutung und niedriggradige zervikale Neoplasien können in die Studie aufgenommen werden, wenn die Tests auf Hoch-Risiko humane Papillomaviren negativ sind oder wenn die DNA-Tests auf humane Papillomaviren 16 und 18 negativ sind." *Begründung:* Einbeziehung einer HPV-Reflextestung, die vom Zentrallabor durchgeführt wird. • **Ausschlusskriterium 14 b, d, h:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Anamnese einer Angina"; „Anamnese klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder *Torsades de Pointes*-Tachykardie, oder Anamnese eines permanenten Herzschrittmachers, Mobitz II Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher oder unbehandelte supraventrikuläre Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 Schläge pro Minute); Bradykardie, angezeigt durch eine Herzfrequenz von < 45 Schlägen pro Minute im Screening-Elektrokardiogramm". *Aktualisierte Formulierung:* „Anamnese einer Angina oder eine signifikante Erkrankung der Koronararterien (d. h. > 50% Stenose); Anamnese klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder *Torsades de Pointes-Tachykardie* oder Anamnese eines permanenten Herzschrittmachers, Mobitz II Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher oder unbehandelte supraventrikuläre Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 Schläge pro Minute); Bradykardie, angezeigt durch eine Herzfrequenz von < 45 Schlägen pro Minute im Screening-Elektrokardiogramm, es sei denn, der Prüfer beurteilt die körperlichen Fitness als ursächlich." *Begründung:* Hinzufügen des Ausschlusskriteriums „signifikante Erkrankung der Herzkranzgefäße" (Nr. 14 b), Entfernen des Ausschlusskriteriums „Herzschrittmacher" (Kriterium war intern inkonsistent) (Nr. 14 d) und Einschluss von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		körperlich gesunden Patientinnen bei einer physiologisch angemessenen Bradykardie (Nr. 14 h). • **Ausschlusskriterium 16 c:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Anamnese einer schweren Depression oder einer anderen schweren psychiatrischen Störung einschließlich bipolarer Störung, Schizophrenie oder posttraumatischer Belastungsstörung (Patientin ohne schwere Depression in der Anamnese, die mit einem Antidepressivum mit selektivem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer behandelt wurden, können eingeschlossen werden, wenn sie über 1 Jahr stabil sind)." *Aktualisierte Version:* „Jede derzeitige psychiatrische Störung, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors die Fähigkeit der Patientin zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder die Interpretation der Daten beeinträchtigen würde. Patientinnen mit Major Depression, posttraumatischer Belastungsstörung, bipolarer Störung, Schizophrenie oder andere psychotische Störungen, basierend auf den 5 Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, die nach Meinung des Prüfers oder des Psychologen instabil oder deren Erkrankung nicht gut eingestellt ist, oder deren Stabilität nicht gewährleistet werden kann oder deren Psychopharmaka-Regime sich in den drei Monaten vor dem Screening geändert hat oder sich während der Studie ändern könnte, sollten nicht eingeschlossen werden." *Begründung:* Erweiterung der Möglichkeiten von Patientinnen mit zurückliegenden psychiatrischen Störungen und aktuellen psychiatrischen Störungen, an der Studie teilzunehmen. • **Ausschlusskriterium 17:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Ist derzeit schwanger oder stillt oder beabsichtigt, während des Studienzeitraums oder innerhalb eines Monats nach Studienende schwanger zu werden oder Eizellen zu spenden." *Aktualisierte Formulierung:* „Ist derzeit schwanger oder stillend oder beabsichtigt, während des Studienzeitraums oder innerhalb von 2 Monaten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation schwanger zu werden oder Eizellen zu spenden." *Begründung:* Klärung des Zeitpunkts in Bezug auf die letzte Einnahme der Studienmedikation; • **Definition des Studienabschlusses wurde hinzugefügt** (Teilnahme an der Visite zu Woche 24)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• **Therapieabbruch:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Patientin mit einer prozentualen Veränderung der Knochenmineraldichte gegenüber dem Ausgangswert entweder bei der Visite zu Woche 12 oder zu Woche 24 (oder bei einer außerplanmäßigen Visite) an der Lendenwirbelsäule (Durchschnitt L1 – L4), der gesamten Hüfte oder dem Schenkelhals von < -4,0, der wiederholt wird und sich bestätigt (d. h. beide Werte sind < -4,0). *Ersetzt durch:* „Warnmeldungen der zentralen Prüfstelle für die Radiologiebefunde an den Prüfer bei einem Rückgang der Knochenmineraldichte um 7 % oder mehr (hinzugefügt zu Abschnitt 6.7.2.6).“ *Begründung:* Verwendung der klinischen Risikobewertung durch den Prüfarzt bei der Feststellung, ob ein Therapieabbruch gerechtfertigt ist, und bei der Festlegung des künftigen Managements. Die Studie wird an Patientinnen durchgeführt, bei denen allgemein ein geringes Frakturrisiko besteht. Patientin mit Osteoporose in der Anamnese oder Z-Scores < -2,0 der Knochenmineraldichte zu Baseline sind ausgeschlossen. • **Identifizierung der Studienmedikation (5.0):** *Ursprünglich:* Keine Farbe aufgeführt. „Estradiol (1,0 mg) und Norethindronacetat (0,5 mg) ist eine Kombination mit fester Dosis (Activella™ oder Activelle™)“ *Aktualisiert:* Farbe „schwedisches Orange“ in der Beschreibung des Placebo und der aktiven, niedrigdosierten Kapsel hinzugefügt. „Estradiol (1,0 mg) und Norethindronacetat (0,5 mg) ist eine Kombination mit fester Dosis (Activella™ oder ActivelleTM)“ *Begründung:* Hinzufügen von Produktdetails • **Lagerung der Studienmedikation (5.6):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Die Studienmedikation sollte bis zur Benutzung (oder bis zur Rückgabe an den Sponsor) an einem angemessenen, sichereren Standort, mit eingeschränktem Zugang gelagert werden, dessen Temperatur zwischen 1°C bis 30°C liegt.“ *Aktualisierte Formulierung:* „Die Studienmedikation sollte bis zur Benutzung (oder bis zur Rückgabe an den Sponsor) an einem angemessenen, sichereren Standort, mit eingeschränktem Zugang gelagert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden, dessen Temperatur zwischen 20°C und 25°C (mit möglicher Temperaturexkursion von 15°C bis 30°C) liegt." *Begründung:* Um die Lagerungstemperatur sowohl für Relugolix / Placebo als auch Estradiol / Norethisteronacetat nach Temperaturvorgabe für Activella festzulegen. • **Ergänzung bei der Gabe der Studienmedikation (5.4, 6.3):** *Ergänzung:* Fasten erfordert kein Vorenthalten von Wasser. An klinischen Besuchstagen, die nicht morgens stattfinden, sollten Patienten mindestens 2 Stunden vor dem Besuch und 1 Stunde nach Gabe der Studienmedikation fasten. *Begründung:* Klarstellung des Studienverfahrens • **Verblindung:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Es ist die Aufgabe des Prüfers festzustellen, ob die Behandlungszuordnung bei Aufhebung der Verblindung einer Patientin dem Sponsor mitgeteilt werden soll. Die Verblindung des Sponsors kann bei einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aufgehoben werden." *Aktualisierte Formulierung:* „Der Prüfer darf die Behandlungszuordnung einer nicht verblindeten Patientin nicht gegenüber dem Sponsor offenlegen. Die Aufhebung der Verblindung des Sponsors bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist im *Safety Management Plan* festgelegt." *Begründung:* Diese Entscheidung soll in der Verantwortung des Sponsors liegen; Bereitstellung von Details und Kontext für die Aufhebung der Verblindung bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch den Sponsor im *Safety Management Plan* und nicht im Protokoll. • **Nicht erlaubte Arzneimittel (5.10.1):** <u>P-Glykoprotein-Inhibitoren oder -Induktoren</u> „Wenden Sie sich an den medizinischen Monitor für die Erlaubnis und Anleitung zur Verabreichung der Studienmedikation, wenn während der Studie eine kurzzeitige Einnahme eines verbotenen P-Glykoprotein-Inhibitors oder -Induktors erforderlich ist." <u>Bazedoxifen-, Zoledronsäure- und Faktor Xa-Inhibitoren</u> Ergänzung von Bazedoxifen-, Zoledronsäure- und Faktor Xa-Inhibitoren zu Tabelle 5-3. <u>Orale Verhütungsmittel:</u> *Ursprüngliche Formulierung:* „Orale Verhütungsmittel durften bis 2 Monate vor Studienbeginn nicht eingenommen werden."

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aktualisierte Formulierung: „Ausschlussfrist für orale Kontrazeptiva bei einer für die Patientin normalen Menstruationsperiode innerhalb von < 2 Monaten vor der Screening-Visite; sonst 2 Monate." *Begründung:* Verkürzung der Ausschlussfrist für Patientinnen nach Wiedereinsetzen der Menstruation. <u>Selektive Progesteronrezeptor-Modulatoren:</u> *Ursprüngliche Formulierung:* „Ausschlusszeitraum für selektiven Progesteronrezeptor-Modulator beträgt 2 Monate." *Aktualisierte Formulierung:* „Ausschlusszeitraum für selektiven Progesteronrezeptor-Modulator beträgt 6 Monate." *Begründung:* Um mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der endometrialen Wirkung dieser Arzneimittel zu vermeiden. <u>Wirkstoffe, die die Knochenmineraldichte beeinflussen:</u> *Ursprüngliche Formulierung:* „Ausschlusszeitraum für Wirkstoffe, die die Knochenmineraldichte beeinflussen, beträgt 2 Monate vor dem Screening." *Aktualisierte Formulierung:* „Ausschlusszeitraum für Wirkstoffe, die die Knochenmineraldichte beeinflussen, ist unbegrenzt." *Begründung:* Übereinstimmung der Ein- und Ausschlusskriterien. <u>Rezeptfreie und pflanzliche Produkte mit bekannter hormoneller Aktivität</u> *Ergänzung:* Hinzufügen eines 1-wöchigen Ausschlussfensters für rezeptfreie und pflanzliche Produkte mit bekannter hormoneller Aktivität. *Begründung:* Verringerung möglicher Wechselwirkungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit aufgrund dieser Produkte. • **Analgetika (5.10.2.1):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Spezifisch erforderliche Medikamente gegen Uterusmyomschmerzen und andere Schmerzen." *Aktualisierte Formulierung:* „Die Anforderungen wurden in Empfehlungen für zulässige Medikamente gegen Uterusmyomschmerzen geändert. Einschränkung der Analgetika für andere Schmerzzustände beseitigt." *Begründung:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Liberalisierung von Einschränkungen basierend auf dem Feedback der Studienorte bei gleichzeitiger Förderung der Konsistenz bei der Verwendung von Analgetika. • **Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** *Ursprüngliche Formulierung:* „Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor Beginn der Studie auftreten, sollten als Anamnese erfasst werden." *Aktualisierte Formulierung:* „Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor Beginn der Studie auftreten, sollten als unerwünschte Ereignisse und nicht als Anamnese erfasst werden, wenn sie als mit den Studienverfahren assoziiert angesehen werden. Andernfalls sollten sie als Anamnese aufgezeichnet werden." *Begründung:* Erfassung von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit dem Studienverfahren als unerwünschte Ereignisse. • **Papanicolaou-Test und Endometriumbiopsie** *Ursprüngliche Formulierung:* „Es wurde nicht angegeben, ob der Papanicolaou-Test lokal oder zentral ausgewertet werden soll. Endometriumbiopsie soll lokal (oder auf Anfrage zentral) ausgewertet werden." *Aktualisierte Formulierung:* „Der Papanicolaou-Test und die Endometriumbiopsie werden zentral ausgewertet." *Begründung:* Verbesserung der Konsistenz der Messwerte und Erleichterung der Standortlogistik. • **Ungeplante Eisenuntersuchungen (6.2):** *Ursprünglich:* - *Aktualisiert:* Erinnerung hinzufügen, damit ungeplante Eisenuntersuchungen bei Visite 2 durchgeführt werden, wenn der Hämoglobinwert < 10 g/dL und das mittlere korpuskulare Volumen unter der unteren, normalen Grenze liegt. *Begründung:* Zur Verbesserung der Einhaltung der Protokollanforderungen. • **Screening-Verfahren (6.2):** <u>Pre-Screening</u> *Ursprünglich:* Pre-Screening-Verfahren. *Aktualisiert:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Keine Vorgaben. *Begründung:* Behandlungsorten eine standortspezifische Nutzung für Praktiken des Pre-Screenings ermöglichen. <u>Re-Screening</u> *Ursprünglich:* Keine Vorgaben. *Aktualisiert:* Bestimmte Screening-Verfahren müssen für solche Patienten nicht wiederholt werden, die innerhalb von 10 Wochen nach Unterzeichnung der ursprünglichen Einwilligungserklärung erneut ein Screening-Verfahren absolviert haben. Dies gilt für: Transvaginaler Ultraschall, Endometriumbiopsie und Knochen-Densitometrie. *Begründung:* Um die Belastung der Patienten hinsichtlich durchgeführter Verfahren zu verringern. <u>Screenings bei frühzeitigem Studienabbruch:</u> *Ursprünglich:* Keine Vorgaben *Aktualisiert:* Bestimmte Verfahren, die zu frühzeitigen Studienabbruch durchgeführt werden, sind für Patienten, die ihre letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 6 oder früher erhalten haben, nicht erforderlich. Darunter zählen: Transvaginaler Ultraschall, Endometriumbiopsie und Knochen-Densitometrie. Diese Verfahren können durchgeführt werden, wenn sie helfen, ein anhaltendes unterwünschtes Ereignis zu evaluieren. *Begründung:* Um die Belastung der Patienten hinsichtlich durchgeführter Verfahren zu verringern. <u>Verfahren zu ungeplanten Besuchen:</u> *Ursprünglich:* Liste von Verfahren vorhanden, die zur Evaluation unerwünschter Ereignisse durchgeführt werden *Aktualisiert:* Unerwünschte Ereignisse und begleitende Medikation sind zu evaluieren, je nach Bedarf sind hier andere Verfahren notwendig. *Begründung:* Klarstellung der erforderlichen und optionalen Verfahren bei ungeplanten Besuchen. • **Klinische Labortests (6.7.2.4):** *Ursprünglich:* Teilmenge zentraler Labortests *Aktualisiert:* Alle zentralen Labortests

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Hinzufügung einer vollständigen Liste an Labortests und Vitamin D zu Tag 1 der Baseline-Phase • **Knochenmineraldichte (6.7.2.6):** *Ursprünglich*: Unvollständige Angaben zur Gewinnung und Berichterstattung der Knochenmineraldichten in diesem Abschnitt *Aktualisiert:* Details der Gewinnung und Berichterstattung der Knochenmineraldichte verlagert in die Bildgebungscharta. *Begründung:* Erstellung eines einzelnen Dokuments, dass alle Details dieses Verfahrens beinhaltet. • **Endometriumbiopsie (6.7.1.3)** *Ursprünglich:* - *Aktualisierung:* Spezifikation, dass eine Pipelle für die Endometriumsbiopsie verwendet werden soll *Begründung:* Größere Gleichmäßigkeit beim Probenerwerb • **Schwangerschaft (7.2):** *Ursprünglich:* - *Aktualisiert:* Anforderung für die Berichterstattung über Partnerschwangerschaften aufgehoben *Begründung:* Ausschließlich weibliche Probanden. • **Logistik schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (7.6):** *Ursprünglich:* . *Aktualisiert:* Kontaktinformation für die Berichterstattung schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse hinzugefügt. *Begründung:* Aktualisierung der logistischen Details bezüglich schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse • **Sicherheitsanalysen (9.4):** *Ursprüngliche Formulierung:* Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem Rückgang der Knochenmineraldichte um mindestens 4%, 5% oder 6% nach Körperfläche (Lendenwirbel, Hüfte und Oberschenkelhals) werden mit einem 95% Intervall nach Behandlungsgruppe geschätzt. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem t-Wert von < -2,5 nach Körperfläche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden ebenfalls mit einem Konfidenzintervall von 95% geschätzt. *Aktualisierte Formulierung:* Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem Rückgang der Knochenmineraldichte um mindestens 4%, 5% oder 6% nach Körperfläche (Lendenwirbel, Hüfte und Oberschenkelhals) werden mit einem 95% Intervall nach Behandlungsgruppe geschätzt. *Begründung:* Anpassung an den Plan der statistischen Testung und Entfernen von Verweisen für Cutoffs, die auf T-Werten basieren. Analysen, die auf Z-Werten beruhen, werden in der SAP detaillierter beschrieben. • **Zeitplan der Papanicolaou-Testung:** *Ursprünglich:* Zum Screening und zu Woche 24 bzw. frühzeitigem Studienabbruch. *Aktualisiert:* Zum Screening. *Begründung:* Verfahren nicht notwendig, weil zervikale Dysplasie kein Sicherheitsrisiko in dieser Studie ist. • **Zeitplan der PD-Messungen:** *Ursprünglich:* Zum Screening, Tag 1, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24 und Follow-Up *Aktualisiert:* Tag 1, Woche 4, 12, 24 und Follow-Up *Begründung:* Entfernung unnötiger Zeitpunkte, zu denen Proben/Werte erhoben werden. • **Zeitfenster für Besuche:** *Ursprünglich:* Besuch zu Screening 3: Zeitfenster <10 Tage nach Screening 2 Transvaginaler Ultraschall, Papanicolaou-Test, Endometriumbiopsie, Mammogramm, Knochendensitometrie: Besuch 3 Besuch zu Screening 1,2 und 4 innerhalb von 4 Tage nach Ende der Menstruation und Besuch zu Baseline-Tag 1 innerhalb von 4 Tagen nach Ende der Menstruation. *Aktualisiert:* Besuch zu Screening 3: Zeitfenster <15 Tage nach Screening 2 Transvaginaler Ultraschall, gynäkologische Untersuchung, Papanicolaou-Test, Endometriumbiopsie, Mammogramm (Terminplan), Knochendensitometrie (Terminplan): Besuch 3.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Besuche zu Screening 2 und 4 innerhalb von 5 /+2) Tage nach Ende der Menstruation, Besuch zu Screening 1 nicht mit Menstruation abgestimmt. Besuch zu Screening 4 kann übersprungen werden, wenn der Menstruationsblutverlust in der ersten Zyklussammlung über >160 mL beträgt. *Begründung:* Verbesserung der Logistik der jeweiligen Behandlungsorte und um Durchlaufzeit für die Patienten zu gewähren, die ein Zyklus von Menstruationsblutverlust sammeln. • **Zeitplan der Sehschärfe-Testung und des *eDiaries*:** *Ursprünglich:* Testung der Sehschärfe zum Screening und Tag 1 Abgabe des *eDiaries* zu Screening 3. *Aktualisiert:* Testung der Sehschärfe an Tag 1, Abgabe des schriftlichen Tagebuchs zu Screening 1, Abgabe des *eDiaries* zu Screening 1. *Begründung:* Entfernung von unnötigen Verfahren, Sehschärfte kein geeignetes Kriterium, daher nicht zum Screening benötigt. Ermöglichung einer besseren Datenlage der Menstruationszeiten und der Benutzung täglicher Monatshygieneartikel. • ***eDiary* (Appendix 2):** *Ursprünglich:* *eDiary* Fragetext. *Aktualisiert:* *eDiary*-Screenshots, die außerdem Informationen über die analgetische Medikationsdosis, sowie Häufigkeitsfragen enthalten. *Begründung:* Update des finalen *eDiary*-Inhalts. • **UFS_QoL (Appendix 4):** *Ursprünglich:* - *Aktualisiert:* - *Begründung:* Update der korrekten Version des Erhebungsinstruments. • **CTCAE und IB-Version:** *Ursprünglich:* CTCAE, Version 5.0, IB Version 9.0 (09. November 2016). *Aktualisiert:* Die Version des CTCAE ist nicht im Protokoll spezifiziert, aber die Version wird im Studienreferenzhandbuch und im statistischen Analyseplan notiert. *Begründung:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CTCAE Version 5.0 war zum Start der Studie noch nicht veröffentlicht, IB-Version entfernt um Diskrepanzen zu vermeiden, die entstehen, wenn das IB während der Studie geupdatet werden würde. ***Amendment 2* vom 18.09.2017:** • **Aktualisierung der Studienstandorte:** Australien wurde als Studienort entfernt. *Begründung:* Aktualisierung der Regionen, in denen die Studie durchgeführt wird. • **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte:** *Ergänzungen/weitere Endpunkte:* ○ „Einfluss von Uterusmyomen auf Symptome, Aktivitäten und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens; ○ Globale Beurteilung der Patientin ihrer Funktion und der Symptome, gemessen anhand des *Patient Global Assessment* (PGA) für Funktion und Symptome; Auswirkungen schwerer Menstruationsblutungen auf soziale, Freizeit- und körperliche Aktivitäten werden anhand des *Menorrhagia Impact Questionnaire* (MIQ) gemessen. Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen.“ • **Sicherheitsendpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte:** *Ergänzung:* „Zur Bestimmung der prozentualen Änderung der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule (L1 – L4) in Gruppe A von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zu Gruppe B bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome; Zur Bestimmung der Inzidenz vasomotorischer Symptome mit Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- oder 24-wöchigen Einnahme von niedrig dosiertem Estradiol und Norethisteronacetat bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome.“ *Begründung:* Ziele im Zusammenhang mit der Messung der Knochenmineraldichte nach 12 Wochen und der Analyse der vasomotorischen Symptome werden hinzugefügt. • **Synopsis, Studiendesign (4.1, 5.1):** *Ursprünglich in Amendment 1:* Während der randomisierten Behandlungsphase wird den Patientinnen oral, einmal wöchentlich über 24 Wochen, eine Studienmedikation verblindet verabreicht. *Aktualisiert:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Während der randomisierten Behandlungsphase wird den Patientinnen oral einmal wöchentlich über24 Wochen, Studienmedikation (1 Tablette und 1 Kapsel) verabreicht. Die letzte Dosis der Studienmedikation wird unmittelbar am Tag vor der Visite zu 24. Woche eingenommen. *Begründung:* Ermöglichung des Übergangs in die Verlängerungsstudie (MVT-601-3003). Die Visite zu Woche 24 ist gleichzeitig der erste Studientag von MVT-601-3003. Patientinnen, die für die Verlängerung geeignet sind und eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben, werden die erste Dosis der Studienmedikation zu Woche 24 einnehmen. • **Synopsis, Studiendesign:** *Ursprünglich in Amendment 1:* Alle Patientinnen, die Woche 24 abschließen, darunter auch Patientinnen, die Placebo erhalten haben, wird die Möglichkeit angeboten, an einer offenen Langzeitstudie teilzunehmen, in denen alle in Frage kommenden Patientinnen Relugolix mit zusätzlich niedrigdosiertem Estradiol und Norethisteronacetat erhalten. Patientinnen, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnehmen, haben eine Follow-Up-Visite 30 Tage nach Ende der Behandlung, um die Sicherheit zu evaluieren. *Aktualisiert:* Während des randomisierten Behandlungszeitraums nehmen die Patientinnen die verblindete Studienmedikation (1 Tablette und 1 Kapsel) oral einmal am Tag für 24 Wochen ein. Die letzte Dosis der Studienmedikation wird unmittelbar am Tag vor der Visite zu Woche 24 genommen. Alle Patientinnen, die Woche 24 abschließen, darunter auch Patientinnen, die Placebo erhielten, wird die Möglichkeit angeboten, an einer 28-wöchigen offenen Verlängerungsstudie teilzunehmen, in denen alle in Frage kommenden Patientinnen Relugolix mit zusätzlich niedrigdosiertem Estradiol und Norethisteronacetat erhalten. Patientinnen, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnehmen, haben ein Follow-Up-Visite 30 Tage nach Ende der Behandlung, um die Sicherheit zu evaluieren. Patientinnen, die nicht in die offene Langzeitstudie übergehen und die an endometrialer Hyperplasie oder ein Endometriumkarzinom bei der Endometriumbiopsie zeigen, oder ein Verlust an Knochenmineraldichte von > 2 % an der Lendenwirbelsäule (L1-L4) oder an der Hüfte zu Woche 24 / bzw. bei frühzeitigem Abbruch in Relation zur Baseline-Messung zeigen, werden weitere Testungen und Follow-Up-Evaluation unterzogen. Patientinnen, bei denen die Menstruation nicht zurückgekehrt ist (und dies nicht durch die Medikation erklärt werden kann) werden per Telefon kontaktiert und weiterhin befragt, ob die Menstruation aufgetreten ist. Patientinnen mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschränkungen der Sehschärfe werden dazu angehalten, in augenärztliche Behandlung zu gehen. *Begründung:* Hinzufügung zusätzlicher Details für Patientinnen, die in die offene Verlängerungsstudie übergehen (MVT-601-3003). Die Visite zu Woche 24 ist der erste Studientag der Verlängerungsstudie. Hinzufügung zusätzlicher Informationen für Patientinnen, die nicht an der offenen Verlängerungsstudie teilnehmen. • **Einschlusskriterium 8:** *Aktualisierte Formulierung:* ○ „Die Patientin stimmt zu, eine nichthormonelle Empfängnisverhütung während der Studie und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden. Die Patientin stimmt ausdrücklich zu, eine nichthormonelle Empfängnisverhütung (wie in Abschnitt 4.7 beschrieben) während des Screeningzeitraums und der randomisierten Behandlungsperiode sowie entweder nichthormonale oder orale Kontrazeptiva nach Rückkehr der Menstruation nach Absetzen der Behandlung anzuwenden. ○ Periodische sexuelle Beziehungen mit Männern erfordern die Anwendung einer dualen nicht-hormonellen Empfängnisverhütung, wie in Abschnitt 4.7 beschrieben. Spezifizierung der Angabe der Verwendung von Verhütungsmitteln bis 30 Tage nach Abschluss der Behandlung. Außerdem wurde die Anforderung einer doppelten nichthormonalen Empfängnisverhütung gestrichen, da Spermizide nicht in allen Ländern verfügbar sind.“ • **Einschlusskriterium 9:** „Patientinnen, bei denen Polypen bei der Biopsie nachgewiesen werden, die jedoch entweder im Ultraschall nicht erkennbar sind oder < 2 cm sind, dürfen in die Studie eingeschlossen werden.“ • **Ausschlusskriterium 4:** „Patientin hat ein Gewicht, das die Gewichtsgrenze des DXA-Scanners überschreitet oder Patientin weist einen Zustand auf, der eine angemessene DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur ausschließt (z. B. bilateraler Hüftersatz oder Wirbelsäulenbeschläge an der Lendenwirbelsäule).“ *Begründung:* Ausschluss von Bedingungen, die das Erhalten eines interpretierbaren DXA-Scans beeinträchtigen würden. • **Ausschlusskriterium 6:** *Aktualisierung:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		„Patientinnen, deren Hyperparathyreoidismus oder Hyperthyreose erfolgreich behandelt wurde oder deren Hyperprolaktinämie erfolgreich behandelt wurde und / oder die die Kriterien für die Knochenmineraldichte für die Studie erfüllen, sind zugelassen." *Begründung:* Um Klarheit hinsichtlich des Endpunktes zu schaffen. • **Ausschlusskriterium 13:** *Ergänzung:* „d) Hypokalzämie (<untere Grenze der normalen [LLN] oder Hypokalzämie (> ULN); e) Hypophosphatämie (<LLN) oder Hyperphosphatämie (> ULN);" *Begründung:* Hinzugefügt, um Patientinnen mit Erkrankungen auszuschließen, die zu abnormalen Calcium- und Phosphorwerten führen würden. • **Ausschlusskriterium 14:** *Aktualisierte Formulierung:* „e) QT-Intervall durch die Fridericia-Korrektur (QTcF) von > 470 ms bei der Screening-Visite oder am Tag-1-EKG; g) Unkontrollierte Hypertonie, angezeigt durch systolischen Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 100 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten bei jeder Screening- oder der Baseline-Visite;" *Begründung:* Klarstellung der Visiten für die Ausschlusskriterien. Um zu verdeutlichen, dass sowohl systolische als auch diastolische Blutdruckkriterien bei zwei Wiederholungsmessungen nachgewiesen werden müssen. • **Ausschlusskriterium 16:** *Aktualisierung und Ergänzung:* „a) Unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung (Patientinnen mit ausreichend behandelter Hypothyreose, deren Medikation stabil war, wurden nicht ausgeschlossen);" *Begründung:* Aufgrund von Redundanz gelöscht. Eine unbehandelte tastbare Abnormalität würde im Allgemeinen unter eine unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung fallen. *Aktualisierung und Ergänzung:* „d) Hatte eine systemische Autoimmunerkrankung (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, systemische Sklerose, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, vaskulitische Syndrome usw.). Psoriasis, die keine systemische Therapie erfordert oder voraussichtlich erfordert, wurde zugelassen;"

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Hinzufügen eines Ausschlusskriteriums für systemische Autoimmunerkrankungen. • **Ausschlusskriterium 17:** *Aktualisierte Formulierung:* „War schwanger oder stillend oder wollte während des Studienzeitraums bis zu einem Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger werden oder sollte während des Studienzeitraums oder innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation Eizellen spenden;“ *Begründung:* Um den zeitlichen Rahmen einer Schwangerschaft zu spezifizieren. • **Ausschlusskriterium 23:** *Aktualisierte Formulierung:* „War für die Teilnahme an dieser Studie aufgrund von Bedingungen ungeeignet, die die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt oder die Patientin daran gehindert haben könnten, die vom Prüfer, Sub-Prüfer oder medizinischen Monitor festgelegten Anforderungen an die Studie, einschließlich der Verhütungsanforderungen, einzuhalten;“ *Begründung:* Um die Umstände zu benennen und Beispiele zu liefern, wenn eine potenzielle Patientin für die Teilnahme an der Studie ungeeignet ist. • **Ausschlusskriterium 24:** *Ergänzung:* „Hatte innerhalb von acht Wochen vor der ersten Screening-Visite oder während des Screeningzeitraums eine Bluttransfusion erhalten.“ *Begründung:* Neues Ausschlusskriterium hinzugefügt, um die Hämoglobinkonzentrations-Bestimmung nicht zu beeinflussen. • **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte Abschnitt 9.3.2 Statistische Überlegungen und Datenanalysen:** *Aktualisierung und Ergänzung:* <u>Aktualisierung</u>: „Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen eine Amenorrhoe erreichen;“ <u>Entfernung:</u> „Zeit bis zur Amenorrhoe, gemessen nach der alkalischen Hämatinmethode;“ <u>Ergänzung folgender Endpunkte:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 in Bezug auf die Auswirkungen von Uterusmyomen basierend auf der UFS-QoL-Aktivitätsskala. ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von körperlichen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 11 des UFS-QoL-Fragebogens. ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von sozialen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 20 des UFS-QoL-Fragebogens. ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der wahrgenommenen Beschämung durch Uterusmyome basierend auf Frage 29 des UFS-QoL-Fragebogens. ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 bei Symptomen im Zusammenhang mit Uterusmyomen basierend auf der SSS ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Lebensqualität im Zusammenhang mit Uterusmyomen basierend auf dem UFS-QoL-Fragebogen ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 des PGA hinsichtlich der mit Uterusmyomen assoziierten Funktion ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA hinsichtlich der mit Uterusmyomen assoziierten Symptome *Begründung:* *Time-to-event* Analyse bis zum Erreichen einer Amenorrhoe aufgrund von Redundanz entfernt. Die Darstellung der Amenorrhoe-Rate unter Verwendung einer kumulativen Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit wird bevorzugt, da diese Analyse mit der Methode, die für die primäre Endpunktanalyse der Responder durchgeführt wurde, konsistenter ist. Es wurden sekundäre Endpunkte in Bezug auf den UFS-QoL-Fragebogen und des PGA für Funktion und Symptome ergänzt, um die hinzugefügten sekundären Ziele zu erfassen • **Sicherheitsendpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte** *Ergänzung:* „Prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule (L1 – L4) in Gruppe A von Grundlinie zu Woche 12 im Vergleich zu Gruppe B, gemäß DXA-Scan;“ *Änderung:* „Prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule (Durchschnitt von L1 – L4), der gesamten Hüfte und dem Schenkelhals von Baseline zu Woche 12 und 24, gemäß DXA-Scan;“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Der Endpunkt für die Beurteilung der Knochenmineraldichte zu Woche 12 ist als separater Endpunkt für den Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B festgelegt. Dieser Endpunkt unterstützt die Aufnahme einer Add-Back-Therapie in das Behandlungsschema. • **Explorative Endpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte Abschnitt 9.6 Explorative Analysen** *Entfernung der folgenden Analyse:* Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Subskala des SSS zwischen den einzelnen Relugolix-Behandlungsgruppen gegenüber Placebo inferentiell und gegenüber den beiden Relugolix-Gruppen deskriptiv; *Begründung:* Explorative Endpunkte im Zusammenhang mit UFS-QoL-Fragebogen werden entfernt und sekundäre Endpunkte im Zusammenhang mit Bewertungen bestimmter Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens werden hinzugefügt. • **Abschnitt 4.6 Ausschluss von Patientinnen** *Formulierung gemäß Amendment 1:* „Patientinnen, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors die Anforderungen des Protokolls grob nicht erfüllt haben." *Aktualisierte Formulierung:* „Patientinnen, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors die Anforderungen des Protokolls grob nicht erfüllt haben. Dies kann eine fehlende Compliance bei der Einnahme der Studienmedikation von < 75 % über mindestens zwei Monate umfassen; keine Rückgabe der Monatshygieneartikel, obwohl Menstruationsblutungen für > 2 aufeinanderfolgende Zyklen aufgetreten sind; mehrfach fehlende Teilnahme an Studienvisiten; und anhaltend (> 2 aufeinanderfolgende Monate) < 50 % der erforderlichen Anzahl von Tagen ausgefüllt im elektronischen Tagebuch. Patientinnen, deren Verblindung der Studienmedikation durch den Studienort aufgehoben wurde, werden dauerhaft von der Behandlung ausgeschlossen." *Begründung:* Definition der groben Nichteinhaltung. Hinzufügen von Kriterien für den Abbruch der Behandlung, deren Verblindung aufgehoben wurde, um dies mit Abschnitt 5.7 in Einklang zu bringen. • **Abschnitt 5.7 Verblindung** *Formulierung gemäß Amendment 1:* „Die Prüfer haben direkten Zugriff auf die individuelle Studienmedikation einer bestimmten Patientin. Der Prüfer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sollte jedoch alle Anstrengungen unternehmen, um zuerst den medizinischen Monitor oder das entsprechende Studienpersonal zu kontaktieren, um Optionen zu besprechen, bevor die Verblindung der Studienmedikation der Patientin aufgehoben wird." *Aktualisierte Formulierung gemäß Amendment 2:* „Die Entscheidung, die Verblindung der Studienmedikation einer Patientin in einer Notsituation aufzuheben, liegt beim Prüfer, der direkten Zugang zur Aufhebung der Verblindung der individuelle Studienmedikation einer Patientin hat. Der Prüfer sollte jedoch alle Anstrengungen unternehmen, um den medizinischen Monitor oder das entsprechende Studienpersonal zu kontaktieren, um dies zu beraten." *Begründung:* Um klarzustellen, dass die Entscheidung für die Aufhebung der Verblindung der Behandlung in einer Notsituation beim Prüfer liegt. • **Nicht erlaubte Arzneimittel (5.10.1), Tabelle 5-3:** <u>Antikonvulsiva:</u> Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure und Primidon. Hinweis: Alle anderen Antikonvulsiva sind erlaubt. *Begründung:* Klarstellung hinzugefügt, dass andere nicht aufgeführte Antikonvulsiva zulässig sind. <u>Progestagene und Progestagen-Implantate:</u> Dienogest, Norethisteron, Medroxyprogesteron, Cyproteron, Etonogestrel *Begründung:* Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel. <u>Estrogen:</u> Estradiolvalerat-konjugierte Estrogene, Ethinylestradiol; *Begründung:* Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel. <u>Hormonelle Verhütungspflaster und Vaginalringe:</u> Progestagen; kombinierte Progestagene; NuvaRing® *Begründung:* Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel. <u>P-Glykoprotein-Induktoren</u> Avasimib, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut, Tipranavir / Ritonavir *Begründung:* Klarstellung, wann die kurzfristige Einnahme dieser P-Glykoprotein-Induktoren in der Studie zulässig sein kann.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel. <u>Moderate und starke P-Glykoprotein-Inhibitoren:</u> Amiodaron, Atazanavir[f], Azithromycin[a], Captopril[b], Carvedilol[g], Clarithromycin[a], Cobicistat[f], Conivaptan, Cyclosporin[c], Diltiazem, Dronedaron, Erythromycin[a], Felodipin[d], Itraconazol[e], Ketoconazol[e], Lopinavir / Ritonavir[f], Quercetin, Chinidin, Ranolazin[g], Verapamil Fußnoten: [a] Roxithromycin ist erlaubt [b] Alle anderen Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren sind zulässig [c] Tacrolimus ist erlaubt [d] Amlodipin und Nifedipin sind erlaubt [e] Fluconazol ist erlaubt [f] Integrase-Inhibitoren sind erlaubt [g] Metoprolol und Atenolol sind zulässig Begründung: Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel. Klarstellung, wann die kurzfristige Einnahme dieser P-Glykoprotein-Inhibitoren in der Studie zulässig sein kann. • **Abschnitt 9.2 Statistische Überlegungen und Datenauswertung** *Formulierung gemäß Amendment 1:* „Die *Per-Protocol-Population* besteht aus den Mitgliedern der ITT-Population, die keine größeren Protokollverletzungen aufweisen." *Aktualisierte Formulierung gemäß Amendment 2:* „Die *Per-Protocol-Population* besteht aus den Mitgliedern der ITT-Population, die keine relevanten schwerwiegenden Protokollverletzungen aufweisen, die als Teilmenge aller schwerwiegenden Protokollverletzungen definiert sind (Einzelheiten werden im statistischen Analyseplan angegeben)." *Begründung:* Klarstellung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Relevante Einschlusskriterien:** Eine Patientin konnte nur dann randomisiert und in diese Studie aufgenommen werden, wenn die folgenden Einschlusskriterien zutrafen und zum Zeitpunkt der Baseline-Visite am ersten Tag erfüllt waren, sofern nicht anders angegeben. 1. Hatte die *Informed Consent Form* (ICF) freiwillig unterzeichnet und datiert, bevor ein Screening oder studienspezifisches Verfahren eingeleitet wurden;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. War am Tag der Unterzeichnung und Datierung der ICF eine Patientin vor der Menopause im Alter von 18 bis 50 Jahren (einschließlich) 3. Hatte regelmäßig auftretende Menstruationsperioden von ≤ 14 Tagen Dauer mit einer Zyklusdauer von 21 bis 38 Tagen, dabei musste die Patientin mindestens die letzten drei Monate vor der Screening-Visite einen regelmäßigen Zyklus aufweisen. 4. Hat eine Diagnose von Uterusmyomen, die durch einen transvaginalen Ultraschall während des Screeningzeitraums bestätigt wird. Mindestens ein Uterusmyom muss von einer zentralen Auslesestelle überprüft werden, um mindestens eines der folgenden Kriterien zu erfüllen: a) Subseröses, intramurales oder < 50% intracavitäres submuköses Myom mit einem Durchmesser ≥ 2 cm (längster Durchmesser), oder b) Mehrere kleine Myome mit einem Gesamtvolumen des Uterus von ≥ 130 cm^3". Hinweis 1: Wurde bereits ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt, kann auch ein transabdominaler Ultraschall durchgeführt werden, wenn der Uterus mit transvaginalem Ultraschall nicht ausreichend zum Beispiel aufgrund des vergrößerten Volumens abgebildet werden kann. Hinweis 2: Kochsalz- oder Gelkontrast ist nicht erforderlich, kann jedoch durchgeführt werden, um Myome nachzuweisen, die das Einschlusskriterium erfüllen, wenn diese mit transvaginalem Ultraschall allein nicht ausreichend dargestellt werden können. 5. Hatte starke Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen, was durch ein MBL-Volumen von ≥ 160 ml innerhalb eines Zyklus oder ≥ 80 ml pro Zyklus über zwei Menstruationszyklen hinweg, gemessen mit der alkalischen Hämatin-Methode, während des Screeningzeitraums, belegt wurde; 6. Bei der Patientin waren innerhalb der sechs Monate nach der Aufnahme in die Studie keine gynäkologischen Operationen oder einer Ablationsverfahren für Uterusmyome geplant. 7. Hatte einen negativen Urinschwangerschaftstest zur Screening 1-, Screening 3- und Baseline-Visite 8. Stimmte einer Kontrazeption während der Studie und für 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikation zu. Speziell wurde zugestimmt, eine nicht-hormonelle Empfängnisverhütung, wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben, sowohl während des Screeningzeitraums und des randomisierten Behandlungszeitraums konsistent anzuwenden und entweder nicht-hormonelle oder orale Kontrazeptiva nach Rückkehr der Menstruation nach Absetzen der Behandlung anzuwenden. Die Patientin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		musste jedoch keine bestimmte nicht-hormonelle Empfängnisverhütung anwenden, wenn Folgendes zutraf: a) Hatte einen Sexualpartner, der mindestens sechs Monate vor dem Screeningzeitraum vasektomiert wurde; b) Hatte einen bilateralen Tubenverschluss (einschließlich Ligations- und Blockierungsmethode wie Essure™) mindestens vier Monate vor der ersten Screening-Visite (Patientinnen mit Essure™ mussten zuvor eine Bestätigung des Tubenverschlusses durch ein Hysterosalpingogramm und nach Ansicht des Prüfers keine Hinweise auf ein „Post-Essure™-Syndrom“ haben. c) War mit Männern nicht sexuell aktiv; Periodische sexuelle Beziehungen mit Männern erforderten die Anwendung einer nicht-hormonellen Empfängnisverhütung, wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben. 9. Eine adäquate Endometriumbiopsie (Aspirationsbiopsie) wurde während des Screeningzeitraums durchgeführt, wobei die Ergebnisse keine klinisch signifikante Endometriumpathologie (Hyperplasie, Polyp oder Endometriumkarzinom) zeigten. 10. Wenn die Patientin zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ≥ 39 Jahre alt war, musste diese ein unauffälliges Mammogramm (*Breast Imaging Reporting and Data System* Kategorie 1 oder 2 oder gleichwertiger Befund) während des Screeningzeitraums oder innerhalb von sechs Monaten vor dem Screeningzeitraum aufweisen. **Relevante Ausschlusskriterien:** 1. Hatte während des Screeningzeitraums einen transvaginalen und / oder transabdominalen Ultraschall, der eine andere Pathologie als Uterusmyome zeigte, die für die starken Menstruationsblutungen der Patientin verantwortlich sein oder dazu beigetragen haben könnten, wie Uterus- oder Zervixpolypen ≥ 2 cm, eine große einfache Ovarialzyste > 4,0 cm, Endometriom(e) > 4,0 cm oder eine andere klinisch signifikante gynäkologische Störung, die vom Prüfer festgestellt wurde und eine weitere Beurteilung und / oder Behandlung während der Studie erforderte; 2. Hatte nach Ansicht des Prüfers schnell wachsende Uterusmyome; 3. Hatte sich innerhalb von sechs Monaten vor der Screening 1-Visite einer Myomektomie, einer ultraschallgesteuerten laparoskopischen Radiofrequenzablation oder einem anderen chirurgischen Eingriff für Myome, einer Embolisation der Uterusarterie, einer magnetresonanzgesteuerten fokussierten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ultraschalluntersuchung bei Myomen sowie einer Endometriumablation bei abnormalen Uterusblutungen unterzogen; 4. Hatte ein Gewicht, das die Gewichtsgrenze des DXA-Scanners überschritt, oder einen Zustand, der eine angemessene DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur ausschloss (z. B. bilateraler Hüftersatz oder Wirbelsäulenbeschläge an der Lendenwirbelsäule); 5. Hatte einen Z-Score für die Knochenmineraldichte < -2,0 gemessen an der Wirbelsäule, an der gesamten Hüfte oder am Schenkelhals; 6. Hatte eine Anamnese oder hatte gegenwärtig Osteoporose oder eine andere Stoffwechselerkrankung, Hyperparathyreoidismus, Hyperprolaktinämie, Hyperthyreose, Anorexia nervosa oder eine niedrige traumatische (aus stehender Position) oder atraumatische Fraktur (Zehen-, Finger-, Schädel-, Gesichts- und Knöchelfrakturen waren zulässig). Patientinnen, deren Hyperparathyreoidismus oder Hyperthyreose erfolgreich behandelt worden waren oder deren Hyperprolaktinämie erfolgreich behandelt worden war und / oder die die Zulassungskriterien hinsichtlich der Knochenmineraldichte für die Studie erfüllten, wurden eingeschlossen; 7. In der Vergangenheit wurden Bisphosphonate, Calcitonin, Calcitriol, Ipriflavon, Teriparatid, Denosumab oder andere Medikamente als Calcium- und Vitamin D-Präparate zur Behandlung des Verlustes der Knochenmineraldichte eingenommen; 8. Voraussichtliche Anwendung systemischer Glukokortikoide in einer oralen Prednison-äquivalenten Dosis von mehr als 5 mg jeden zweiten Tag während der Studie. 9. Gastrointestinale Störung, die die Absorption oder die gastrointestinale Motilität beeinflusst; 10. Hatte eine Kontraindikation für die Behandlung mit E2 und NETA, einschließlich der folgenden: a) Bekannter, vermuteter oder in der Vergangenheit aufgetretener Brustkrebs; b) Bekannte oder vermutete östrogenabhängige Neoplasie c) Aktive tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie oder Anamnese oder diese Zustände vor dem Baseline-Visite am ersten Tag; d) Anamnese oder aktive arterielle thromboembolische Erkrankung, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt; e) Bekannte anaphylaktische Reaktion oder Angioödem oder Überempfindlichkeit gegen E2 oder NETA;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		f) Bekannter Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel oder andere bekannte Thrombophiliestörungen, einschließlich Faktor V-Leiden; g) Migräne mit Aura; h) Anamnese einer Porphyrie; 11. Hatte einen Ikterus oder eine bekannte aktuelle aktive Lebererkrankung aus verschiedenen Gründen, einschließlich Hepatitis A, Hepatitis B oder Hepatitis C (Hepatitis C-Virus-(HCV-)Antikörper positiv, bestätigt durch HCV-Ribonukleinsäure); 12. Hatte eine der folgenden zervikalen Pathologien: hochgradige zervikale Neoplasie, atypische Drüsenzellen, atypische endozervikale Zellen, atypische Plattenepithelzellen, die auf eine hochgradige Veränderung hinweisen. Patientinnen mit atypischen Plattenepithelzellen mit unklarem Befund und niedriggradiger zervikaler Neoplasie wurden in die Studie aufgenommen, wenn die Tests auf Hochrisiko-Human-Papillomviren oder wenn die DNA-Tests auf die humane Papillomviren 16 und 18 negativ waren; 13. Hatte bei jeder Screening-Visite eine der folgenden klinischen Laboranomalien: a) Hämoglobinkonzentration < 8,0 g/dl (Patientinnen mit Screening-Hämoglobinkonzentrations-Ergebnissen <8 g/dl konnten Eisenpräparate verschrieben werden und ihre Hämoglobinkonzentration wurde vor der Baseline-Visite am ersten Tag erneut getestet); b) Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) > 2,0-fache Obergrenze des Normalwerts (*Upper Limit of Normal*, ULN) oder Bilirubin (Gesamtbilirubin) > 1,5-fache ULN bei klinischen Labortests entweder bei der Screening 1-Visite oder bei der Screening 2-Visite (oder > 2,0-fache ULN, wenn das Gilbert-Syndrom dafür ursächlich ist oder das Muster mit dem Gilbert-Syndrom vereinbar ist); c) Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/m^2 unter Verwendung der *Modification of Diet and Renal Disease Method* d) Hypokalzämie (< untere Grenze des Normalwertes [*Lower Limit of Normal*; LLN] oder Hyperkalzämie (> ULN); e) Hypophosphatämie (< LLN) oder Hyperphosphatämie (> ULN); 14. Hatte eine klinisch signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich der folgenden: a) Anamnese eines Myokardinfarkts;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Anamnese einer Angina oder eine signifikante Erkrankung der Koronararterien (d. h. ≥ 50 % Stenose); c) Anamnese einer Herzinsuffizienz; d) Anamnese klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien wie ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder *Torsades de Pointes*-Tachykardie, Mobitz II Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher oder unbehandelte supraventrikuläre Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 Schläge pro Minute); e) QT-Intervall durch die Fridericia-Korrektur (QTcF) von > 470 ms bei der Screening-Visite oder Baseline-Visite-1-EKG; f) Hypotonie, angezeigt durch einen systolischen Blutdruck < 84 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten, oder Behandlung einer anhaltenden symptomatischen orthostatischen Hypotonie mit einem Abfall des systolischen Blutdrucks von > 20 mmHg für eine Minute oder länger nach Einnahme einer aufrechten Position; g) Unkontrollierte Hypertonie, angezeigt durch systolischen Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 100 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten bei jeder Screening- oder der Baseline-Visite am ersten Tag; h) Bradykardie, angezeigt durch eine Herzfrequenz < 45 Schlägen pro Minute im Screening-EKG, es sei denn, der Prüfer beurteilt die körperliche Fitness als ursächlich; 15. Hatte innerhalb eines Monats vor der Screening-1-Visite an einer Prüfpräparat- oder Medizinproduktstudie teilgenommen; 16. Hatte eine Anamnese von klinisch signifikanten Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden a) Unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung (Patientinnen mit ausreichend behandelter Hypothyreose, deren Medikation stabil war, wurden nicht ausgeschlossen); b) Malignität in der Vorgeschichte innerhalb der letzten fünf Jahre oder anhaltende Malignität außer kurativ behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs oder chirurgisch beseitigtem Stadium-0-*in-situ*-Melanom; c) Jede derzeitige psychiatrische Störung, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors die Fähigkeit der Patientin zur Teilnahme an der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beeinträchtigen oder die Interpretation ihrer Daten beeinträchtigen würde. Patientinnen mit schwerer Depression, posttraumatischer Belastungsstörung, basierend auf den fünf Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, die nach Meinung des Prüfers oder der psychiatrischen Fachkraft instabil oder medikamentös nicht gut eingestellt waren oder deren Vorgeschichte oder Stabilität nicht festgestellt werden konnte oder deren Psychopharmaka-Regime sich in den drei Monaten vor dem Screening geändert hatte oder sich voraussichtlich während des Studie geändert hätte; d) Hatte eine systemische Autoimmunerkrankung (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, systemische Sklerose, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, vaskulitische Syndrome usw.). Eine Psoriasis, die keine systemische Therapie erfordert oder voraussichtlich erfordern wird, wurde zugelassen; 17. War schwanger oder stillend oder beabsichtigte während des Studienzeitraums bis zu einem Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger zu werden oder während des Studienzeitraums oder innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Dosis des Studienmedikation Eizellen zu spenden; 18. Verwendete verbotene Medikamente, wie in Abschnitt 3.4.4.1 beschrieben (geeignete Ausschlussfristen für diese Medikamente sind ebenfalls darin beschrieben); 19. Hatte eine Kontraindikation oder Empfindlichkeit in der Anamnese gegenüber einer Studienmedikation oder deren Komponenten; oder in ihrer Krankengeschichte eine Arzneimittelallergie oder anderen Allergien, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors eine Kontraindikation für die Teilnahme an der Studie darstellt; 20. Hatte eine vorherige (innerhalb eines Jahres nach der Screening-1-Visite) oder aktuelle Krankengeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauchsstörungen gemäß dem Leitfaden *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5* (alle Patientinnen mussten über ihren Drogen- und Alkoholkonsum befragt werden, und dies musste im elektronischen Fallbericht [eCRF]) dokumentiert werden; 21. Hatte an einer früheren klinischen Studie teilgenommen, die die Einnahme von Relugolix beinhaltete; 22. War ein unmittelbares Familienmitglied, ein Mitarbeiter vor Ort oder stand in einer abhängigen Beziehung zu einem Mitarbeiter vor Ort, der an der Durchführung der Studie beteiligt war (z. B. Ehepartner, Eltern, Kind oder Geschwister);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		23. War für die Teilnahme an dieser Studie aufgrund von Bedingungen ungeeignet, die die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt oder die Patientin daran hätte hindern können, die vom Prüfer, Sub-Prüfer oder medizinischen Monitor festgelegten Anforderungen an die Studie, einschließlich der Verhütungsanforderungen, einzuhalten; 24. Hatte innerhalb von acht Wochen vor der Screening-1-Visite oder während des Screeningzeitraums eine Bluttransfusion erhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: USA, Brasilien, Italien, Polen, Südafrika und Vereinigtes Königreich. Verantwortlicher Arzt des Sponsors: Laura McKain, MD, *Fellow of the American College of Obstetricians and Gynecologists* (FACOG)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen; • Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen; • Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** • Anteil der Patientinnen in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, die in den letzten 35 Behandlungstagen ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine Verringerung des MBL-Ausgangsvolumens um mindestens 50 % gegenüber Baseline erreicht haben, gemessen mit der alkalischen Hämatinmethode **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** • Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen eine Amenorrhoe erreichen. • Prozentuale Änderung des MBL-Volumens von Baseline zu Woche 24 • Änderung von Baseline zu Woche 24 in der BPD-Skala, einer Unterskala der SSS des UFS-QoL-Fragebogens • Anteil der Patientinnen mit einer Hämoglobinkonzentration ≤ 10,5 g/dl zu Baseline, die in Woche 24 einen Anstieg von > 2 g/dl gegenüber Baseline erreichen • Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Wert ≤ 1 während der 35 Tage vor der letzten Dosis der Studienmedikation in der Untergruppe der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Wert ≥ 4 für Schmerzen im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusammenhang mit Uterusmyomen während der 35 Tage vor der Randomisierung • Prozentuale Veränderung des Volumens der Uterusmyome von Baseline zu Woche 24 • Prozentuale Veränderung des Uterusvolumens von Baseline zu Woche 24 **Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** • Anteil der Patientinnen in der Relugolix + verzögert E2 / NETA-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, die in den letzten 35 Behandlungstagen ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine Verringerung des MBL-Ausgangsvolumens um mindestens 50 % gegenüber Baseline erreicht haben, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode. • Prozentuale Änderung des MBL-Volumens von Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16 und 20 • Änderung des MBL-Volumens gegenüber Baseline, aufgeschlüsselt nach Visite • Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und eine Verringerung des MBL-Volumens um mindestens 50 % gegenüber dem MBL-Ausgangsvolumen, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode. • Anteil der Patientinnen in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine Verringerung des MBL-Ausgangsvolumens um mindestens 50 % erreichen, aufgeschlüsselt nach Visite. • Dauerhafte Amenorrhoe-Rate, aufgeschlüsselt nach Visite. • Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe • Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe • Anteil der Patientinnen, deren Hämoglobinkonzentration zu Baseline unter der unteren Normalgrenze lag und die in Woche 24 einen Anstieg von ≥ 1 g/dl gegenüber Baseline erreichten. • Änderung der Hämoglobinkonzentration von Baseline zu Woche 24 bei Patientinnen mit einer Hämoglobinkonzentration ≤ 10,5 g/dl zu Studienbeginn • Änderung von Baseline zu Woche 24 in der UFS-QoL-SSS • Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der UFS-QoL-Aktivitätsskala • Anteil der Patientinnen, die einen signifikanten Anstieg von mindestens 20 Punkten von Baseline zu Woche 24 in der UFS-QoL „*Revised Activities*“-Skala erzielt haben • Anteil der Patientinnen, die eine signifikanten Anstieg von mindestens 20 Punkten von Baseline zu Woche 24 in der BPD-Skala des UFS-QoL-Fragebogens erzielt haben • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von körperlichen Aktivitäten durch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Uterusmyome basierend auf Frage 11 des UFS-QoL-Fragebogens • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von sozialen Aktivitäten durch Uterusmyomen basierend auf Frage 20 des UFS-QoL-Fragebogens • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der gefühlten Beschämung durch Uterusmyomen basierend auf Frage 29 des UFS-QoL-Fragebogens • Änderung des PGA hinsichtlich der Uterusmyom-bezogene Funktion von Baseline zu Woche 24 • Änderung der PGA hinsichtlich der Uterusmyom-assoziierten Symptome von Baseline zu Woche 24 • Anteil der Patientinnen, die eine Verbesserung der Uterusmyom-assoziierten Symptome des PGA von Baseline zu Woche 24 erreichten • Anteil der Patientinnen, die eine Verbesserung des PGA hinsichtlich der Uterusmyom-bezogenen Funktion Baseline zu Woche 24 erreichten. • Änderung im MIQ-Score für körperliche Aktivitäten von Baseline zu Woche 24 • Änderung im MIQ-Score für soziale Aktivitäten und Freizeitaktivitäten von Baseline zu Woche 24 • Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen einen maximalen NRS-Wert für Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen erreicht haben, der einer Verringerung von mindestens 30 % gegenüber Baseline entspricht in der Subgruppe der Patientinnen mit einem maximalen Score ≥ 4. **Sicherheitsendpunkte** • *Treatment-Emergent Adverse Events* („Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse“ im Folgenden als unerwünschte Ereignisse bezeichnet), Veränderung der Vitalfunktionen (einschließlich Gewicht), klinische Labortests und Elektrokardiogramme • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Knochengesundheit – Lebererkrankungen – Stoffwechselstörungen – Vasomotorische Symptome – Stimmungsschwankungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** *Amendment 2:* • Einfluss von Uterusmyomen auf Symptome, Aktivitäten und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Globale Beurteilung der Patientin hinsichtlich Funktion und Symptome, gemessen durch das *Patient Global Assessment* (PGA) für Funktion und Symptome; • Auswirkungen schwerer Menstruationsblutungen auf soziale, Freizeit- und körperliche Aktivitäten, gemessen anhand des MIQ; • Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen; *Begründung:* Hinzufügen eines neuen sekundären Wirksamkeitsziels in Bezug auf die Auswirkungen von Uterusmyomen auf Symptome, Aktivitäten und Lebensqualität und Hinzufügen des PGA für Funktion und Symptome. Klärung des Instruments zur Bewertung der Auswirkungen schwerer Menstruationsblutungen auf soziale, Freizeit- und körperliche Aktivitäten. **Sicherheitsendpunkte** *Amendment 2:* • Bestimmung der prozentualen Veränderung der Knochenmineraldichte gemessen an der Lendenwirbelsäule (L1–L4) in Gruppe A von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zu Gruppe B bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen; • Bestimmung der Inzidenz von vasomotorischen Symptomen unter Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- oder 24- wöchigen Einnahme von niedrig dosiertem Estradiol und Norethisteronacetat bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen. *Begründung:* Ziele im Zusammenhang mit der BMD-Analyse nach 12 Wochen und Analyse der vasomotorischen Symptome werden hinzugefügt. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** *Amendment 1:* • Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen eine Amenorrhoe erreichen, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode; • Zeit bis zum Erreichen der Amenorrhoe, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode; *Amendment 2:* • Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen eine Amenorrhoe erreichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung von Baseline zu Woche 24 in Bezug auf die Auswirkungen von Uterusmyomen basierend auf der UFS-QoL Aktivitätsskala; • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung der körperlichen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 11 des UFS-QoL-Fragebogens; • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von sozialen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 20 des UFS-QoL-Fragebogens; • Änderung von Baseline zu Woche 24 in der gefühlten Beschämung durch Uterusmyome basierend auf Frage 29 des UFS-QoL-Fragebogens; • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei Symptomen im Zusammenhang mit Uterusmyomen basierend auf der SSS • Änderung der Lebensqualität im Zusammenhang mit Uterusmyomen von Baseline bis zu Woche 24 basierend auf der Subskala des UFS-QoL zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Änderung von Baseline zu Woche 24 des PGA für die Uterusmyom-assoziierte Funktion • Änderung von Baseline zu Woche 24 des PGA für Uterusmyom-assoziierten Symptome **Sicherheitsendpunkte** *Amendment 1:* • Prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte gemessen an der Wirbelsäule (Durchschnitt von L1 – L4), der gesamten Hüfte und dem Schenkelhals von Baseline zu Woche 12 und 24, gemessen mittels DXA-Scan. *Amendment 2:* • Prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte gemessen an der Lendenwirbelsäule (L1 – L4) in Gruppe A von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zu Gruppe B, gemessen mittels DXA-Scan. • Prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte gemessen an der Wirbelsäule (L1 – L4), der gesamten Hüfte und dem Schenkelhals von Baseline zu Woche 24, gemessen mittels DXA-Scan. *Begründung:* Der Endpunkt für die Bewertung der Knochenmineraldichte zu Woche 12 ist als separater Endpunkt zum Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B vorgesehen. Dieser Endpunkt wird die Einbeziehung der Add-back-Therapie in das Behandlungsschema unterstützen. **Explorative Endpunkte:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 2: • *Entfernung der folgenden Analyse:* Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der SSS und der UFS-QoL-Subskala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den einzelnen Relugolix-Behandlungsgruppen gegenüber Placebo inferentiell und gegenüber den beiden Relugolix-Gruppen deskriptiv; *Begründung:* Explorative Endpunkte im Zusammenhang mit UFS-QoL-Fragebogen werden entfernt und sekundäre Endpunkte im Zusammenhang mit Bewertungen bestimmter Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens werden hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Ansprechrate von 25 % in der Placebo-Kontrollgruppe für die Beurteilung der Überlegenheit von Relugolix + E2 / NETA gegenüber Placebo hinsichtlich des Anteils der Patientinnen, die sowohl ein MBL-Volumen von < 80 ml als auch eine Reduktion des MBL-Volumens um mindestens 50 % in den letzten 35 Behandlungstagen erreichen, ergab sich eine Stichprobengröße von 130 Patientinnen in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe und 130 Patienten in der Placebo-Gruppe bei einer Power von> 99 %, um einen Unterschied von mehr als 30 Prozentpunkten mit einem zweiseitigen Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen. Mit 130 Patientinnen, die für jede der drei Behandlungsgruppen geplant waren, betrug die für die Studie geplante Gesamtstichprobengröße 390 Patientinnen (randomisiert 1 : 1 : 1). Die folgenden Annahmen wurden verwendet, um die Stichprobengröße für diese Studie zu bestimmen: • Zweiseitige Fehlerrate Typ I: 0,05; • Randomisierung: 1 : 1 : 1; • Responder-Rate für Placebo: 25 %; • Unterschied in den Responder-Raten zwischen der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe und der Placebo-Gruppe: 30 %; • Quote der Studienabbrüche: ca. 20 %. Unter der Annahme einer Abbrecherquote von 20 % würden ungefähr 130 Patientinnen in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe und 130 Patientinnen in der Placebo-Gruppe mindestens 99 % Power bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 liefern, um einen Unterschied von 30 % in Responder-Raten zwischen der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe und der Placebo-Gruppe für den primären Endpunkt detektieren zu können. Mit weiteren 130 Patientinnen in der Relugolix + verzögert E2 /

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		NETA-Gruppe betrug die berechnete Gesamtstichprobengröße 390 Patientinnen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie waren keine Zwischenanalysen hinsichtlich der Wirksamkeit geplant. Für die Studie wurde ein *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) eingerichtet (siehe Anhang 16.1.12). Protokolle von fünf DSMB-Sitzungen sind in Anhang 16.1.12 enthalten. Bei jeder DSMB-Sitzung wurden keine Sicherheitsbedenken gemeldet. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zentrale Randomisierung erfolgte mittels *Interactive Voice and Web Response System* (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nachdem bestätigt wurde, dass alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllt waren, erfolgte die Randomisierung der Patientinnen zur Behandlung durch das IWRS während der Baseline-Visite der Patientin. Das IWRS wies der Patientin eine am Behandlungsort verfügbare Nummer des Studienbehandlungskits gemäß dem Randomisierungscode zu. Das IWRS wies auch die Patientenidentifikationsnummer (Randomisierungsnummer) zu. Zu Beginn der ersten Visite wurden die Patientinnen im Verhältnis 1 : 1: 1 zu einer der Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: • Geografische Region: Nordamerika versus „Rest der Welt“; • Mittleres Screening-MBL-Volumen, gemessen mit der alkalischen Hämatin-Methode: <225 ml gegenüber ≥ 225 ml.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Alle Patientinnen, Prüfer und Sponsoren oder Vertreter, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren hinsichtlich der Behandlung verblindet, mit Ausnahme eines oder mehrerer nicht verblindeter Statistiker, die für die Entwicklung der Randomisierungscodes sowie für die Präsentation der nicht verblindeten Daten an das DSMB auf Anfrage verantwortlich waren. Die Verblindung wurde während der Testung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aufrechterhalten; die pharmakokinetischen Konzentrationen wurden dem Sponsor verblindet oder erst nach *Database Lock* und Aufhebung der Verblindung gemeldet, oder es wurden Vorkehrungen getroffen, um Daten nur an Personen zu liefern, die für die Aufhebung der Verblindung zugelassen waren. Verblindete Sponsoren hatten nur Zugriff auf Daten zur Wirksamkeit für Datenüberwachungs- und Bereinigungszwecke, gepaart mit Dummy-Patientenidentifikationsnummern, einschließlich Post-Baseline-Werten für die Messung des MBL-Volumens und der Daten in Bezug auf den Menstruationsstatus und die Monatshygieneartikelsammlung während der Behandlung sowie die täglichen Tagebucheinträge (zur Verwendung der Monatshygieneartikelsammlung und zum Auftreten von Blutungen).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufgrund eines Fehlers im Distributionszentrum wurde das IWRS-Bestellformular mit nicht verblindeten Informationen möglicherweise versehentlich in die Versanddokumentation für Sendungen aufgenommen, die an zwei Standorte (Standort 1152 und Standort 1156) gesendet wurden. Insgesamt acht Patientinnen erhielten Studienmedikation-Kits von Sendungen, die möglicherweise die IWRS-Bestellformulare enthielten. Die Verblindung schien auf Standortebene gewährleistet zu sein, da kein Standortpersonal die IWRS-Bestellformulare wahrgenommen hatte oder erkannte, dass möglicherweise nicht verblindete Informationen enthalten waren. Der begrenzte Umfang dieses Vorfalls wurde nicht als Einfluss auf die Integrität oder den wissenschaftlichen Wert der Studie eingestuft, zumal der primäre Endpunkt der Studie eine objektive Messung des MBL-Volumens war, welche von einem verblindeten Zentrallabor durchgeführt wurde. In LIBERTY 1 wurde bei 9 Patientinnen im IWRS die falsche Kategorie beim MBL-Volumen vermerkt (< 225 ml vs. ≥ 225 ml). Im eCRF wurde dagegen das korrekte MBL-Volumen vermerkt (< 225 ml vs. ≥ 225 ml). Es wurden jedoch keine wesentlichen Auswirkungen in einer der wichtigen primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunktanalysen bei Verwendung des MBL-Volumens (< 225 ml vs. ≥ 225 ml) basierend auf dem IWRS bzw. dem eCRF beobachtet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch das IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen; • Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen; • Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen für die Wirksamkeitsendpunkte:** *Modified Intent to Treat (mITT) Population*: Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung der modifizierten ITT-Population (mITT) durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die eine Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo oder E2 / NETA bzw. Placebo) erhielten (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis). Wirksamkeitsanalysen wurden von der Behandlungsgruppe wie randomisiert durchgeführt. *Per-Protocol-Population:* Die Per-Protocol-Population bestand aus den Patientinnen der mITT-Population, die keine der angegebenen wichtigen Protokollabweichungen hatten (siehe Abschnitt 5.3 des SAP). Die Per-Protocol-Population wird nicht analysiert, wenn diese Population > 95 % oder < 50 % der mITT-Population ausmacht. Die Per-Protocol-Population wird zur Sensitivitätsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet. Die Per-Protocol-Population und die zugehörige Teilmenge wichtiger Protokollabweichungen werden identifiziert, bevor die Verblindung der Studie aufgehoben wird. *Safety Population:* Sicherheitsanalysen werden unter Verwendung der *Safety*-Population durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Die *Safety*-Population entspricht der mITT-Population und ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, die eine beliebige Menge an Studienmedikation erhalten haben. Sicherheitsdaten werden von der Behandlungsgruppe entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung (nicht der randomisierten Behandlung) analysiert. Jede Patientin, die mindestens eine Dosis Relugolix erhalten hat, wird als Relugolix-Patientin betrachtet. **Statistische Auswertung** *Primärer Wirksamkeitsendpunkt* Die folgende primäre Hypothese für den primären Wirksamkeitsendpunkt wird getestet: Null Hypothese H_{01}: $\pi_R \leq \pi_P$ versus Alternativ-Hypothese H_{a1}: $\pi_R > \pi_P$ wobei π_R und π_P die Responder-Raten in Woche 24 / *End Of Treatment* (EOT) für Relugolix + E2 / NETA (Gruppe A) bzw. Placebo (Gruppe C) sind.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Behandlungsvergleich zwischen Relugolix + E2 / NETA und Placebo wird unter Verwendung einer Cochran-Mantel-Haenszel-Teststatistik analysiert, stratifiziert nach dem mittleren MBL-Volumen zu Baseline unter Verwendung der alkalischen Hämatin-Methode (< 225 ml gegenüber ≥ 225 ml) und nach der geografischen Region (Nordamerika vs. „Rest der Welt“). *Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte* Der Behandlungseffekt von Relugolix + E2 / NETA (Gruppe A) im Vergleich zu Placebo (Gruppe C) wird unter Verwendung eines *Gate-Keeping*-Verfahrens auf die alpha-geschützten sekundären Endpunkte getestet. Vergleichsstatistiken (p-Werte, 95% KI für Unterschiede) werden für den Behandlungsvergleich der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe für alle anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte bereitgestellt. *Explorative Wirksamkeitsendpunkte* Vergleichsstatistiken (p-Werte, 95% KI für Unterschiede) wurden für den Behandlungsvergleich von Relugolix + E2 / NETA mit Placebo für alle anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte bereitgestellt. Der Behandlungsunterschied zwischen Relugolix + verzögert E2 / NETA und Placebo wird formal nur auf den primären Wirksamkeitsendpunkt getestet. Es werden keine statistischen Tests auf Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Relugolix-Gruppen für einen der anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Vergleiche zwischen den beiden Relugolix-Gruppen waren deskriptiv.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt** *Sensitivitätsanalysen:* Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt: • Sensitivitätsanalyse 1: Um die möglichen Auswirkungen der Verwendung nicht validierter Monatshygieneartikel zu bewerten, wird der primäre Endpunkt als Sensitivitätsanalyse auf ähnliche Weise wie die primäre Analyse unter Verwendung des validierten MBL-Volumens der Woche 24 / EOT analysiert (nur aus validierten oder validierten, aber nicht autorisierten Monatshygieneartikel und ohne nicht validierte Produkte). • Sensitivitätsanalyse 2: Um die möglichen Auswirkungen fehlender Daten aufgrund einer unzureichenden Erfassung der Monatshygieneartikel zu bewerten, wird der primäre Endpunkt mit einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der in Tabelle 8 des SAP beschriebenen Regeln für den Umgang mit fehlenden Daten analysiert, wobei das beobachtete MBL-Volumen zur Bewertung des Responder-Status in Woche 24 / EOT verwendet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wird, wenn die Sammlung der Monatshygieneartikel unvollständig war. Diese Regeln unterscheiden sich von denen, die in der Primäranalyse verwendet wurden, darin, dass keine Imputation für Patientinnen mit < 100 % Rückgabe der Monatshygieneartikel und einem angegebenen MBL-Volumen von < 80 ml und einer Reduktion von ≥ 50 % gegenüber Baseline, durchgeführt wird (Tabelle 8 des SAP). • Sensitivitätsanalyse 3: Um die möglichen Auswirkungen eines vorzeitigen Abbruchs auf den primären Endpunkt zu bewerten, wird der primäre Endpunkt mit einer Sensitivitätsanalyse analysiert, die den Responder-Status der Patientinnen wie folgt definiert: o Patientinnen, die die Studienmedikation in den ersten vier Wochen abgebrochen haben oder die die Studienmedikation zwischen Woche 4 und Woche 12 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer Operation oder einer anderen Intervention bei starken Menstruationsblutungen, berichteter mangelnder Wirksamkeit oder Blutungsbeschwerden abgebrochen haben, werden als Non-Responder gewertet; o Bei allen anderen Patientinnen wird der Responder-Status anhand von Daten aus dem Bewertungszeitraum der Woche 24 / EOT unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward*-Methode definiert. • Sensitivitätsanalyse 4: Um die möglichen Auswirkungen der Dauer und der vollständigen Exposition der Behandlung zu bewerten, wird der primäre Endpunkt als Sensitivitätsanalyse für die *Completers Population* analysiert. Die *Completers Population* ist definiert als Patientinnen in der mITT-Population, die eine 24-wöchige Studienbehandlung abgeschlossen haben. • Sensitivitätsanalyse 5: Der primäre Endpunkt wird in der *Per Protocol Population* als Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der für die Primäranalyse angegebenen Methoden analysiert. • Sensitivitätsanalyse 6: Als Sensitivitätsanalyse für die Primäranalyse unter Verwendung des Mixed-Effects-Modells zur Imputation fehlender MBL-Volumina in Woche 24 / EOT wird der Ansatz der multiplen Imputation implementiert. • Sensitivitätsanalyse basierend auf dem MBL-Ausgangsvolumen, welches im IWRS festgehalten wurde: In LIBERTY 1 wurde bei neun Patientinnen ein falscher Stratifizierungsfaktor für das MBL-Ausgangsvolumen [< 225 ml, ≥ 225 ml] in das IWRS eingegeben, der sich von dem im eCRF dokumentierten Stratifizierungsfaktor unterschied. Obwohl der Anteil der Fehlklassifizierung nur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2,3 % betrug, wurde nach der Entblindung der Studiendaten unter Verwendung des im IWRS aufgezeichneten Stratifizierungs-faktors die hier aufgeführte Sensitivitätsanalyse berechnet. Zur Berechnung der Hauptanalyse wurde hingegen die im eCRF festgehaltene Kategorie des MBL-Ausgangsvolumen [< 225 ml, ≥ 225 ml] verwendet. *Subgruppenanalysen:* • Alter: < 40 / ≥ 40 Jahre • BMI (kg/m^2) zu Baseline: < 30 / ≥ 30 • Geografische Region: Nordamerika vs. Rest der Welt • Ethnie: Schwarz bzw. afroamerikanisch / weiß / asiatisch / andere • Ethnizität: Hispanisch bzw. lateinamerikanisch / nicht hispanisch bzw. lateinamerikanisch • MBL-Ausgangsvolumen (ml): < 225 / ≥ 225 • Uterusvolumen zu Baseline (cm^3): < 300, ≥ 300 cm^3 • Maximaler NRS-Score zu Baseline: < 4 / ≥ 4
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Randomisierte Patientinnen** Relugolix + E2 / NETA: 128 Relugolix + verzögert E2 / NETA: 132 Placebo: 128 **b) Patientinnen, die die Behandlung erhalten haben** Relugolix + E2 / NETA: 128 Relugolix + verzögert E2 / NETA: 132 Placebo: 127 **c) Patientinnen, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden** *mITT Population:* Relugolix + E2 / NETA: 128 Relugolix + verzögert E2 / NETA: 132 Placebo: 127 *Per Protocol Population:* Relugolix + E2 / NETA: 119 Relugolix + verzögert E2 / NETA: 123 Placebo: 121
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten	**Relugolix + E2 / NETA:** • Behandelte Patientinnen n = 128 (100 %) • Behandlung abgeschlossen n = 100 (78,1 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 28 (21,9 %) Abbruchgründe: • Unerwünschtes Ereignis n = 7 (5,5 %) • Protokollabweichung n = 1 (0,8 %) • *Lost to Follow-Up* n = 1 (0,8 %) • Widerruf der Einwilligung n = 10 (7,8 %) • Mangelnde Wirksamkeit n = 4 (3,1 %) • Schwangerschaft n = 0 • Andere Gründe n = 5 (3,9 %) **Relugolix + verzögert E2 / NETA:** • Behandelte Patientinnen n = 132 (100 %) • Behandlung abgeschlossen n = 103 (78,0 %) • Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 29 (22,0 %) Abbruchgründe: • Unerwünschtes Ereignis n = 18 (13,6 %) • Protokollabweichung n = 0 • *Lost to Follow-Up* n = 5 (3,8 %) • Widerruf der Einwilligung n = 3 (2,3 %) • Mangelnde Wirksamkeit n = 0 • Schwangerschaft n = 0 • Andere Gründe n = 3 (2,3 %) **Placebo:** • Behandelte Patientinnen n = 127 (99,2 %) • Behandlung abgeschlossen n = 105 (82,0 %) • Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 22 (17,2 %) Abbruchgründe: • Unerwünschtes Ereignis n = 5 (3,9 %) • Protokollabweichung n = 0 • *Lost to Follow-Up* n = 5 (3,9 %) • Widerruf der Einwilligung n = 7 (5,5 %) • Mangelnde Wirksamkeit n = 3 (2,3 %) • Schwangerschaft n = 1 (0,8 %) • Andere Gründe n = 1 (0,8 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Die Studie LIBERTY 1 wurde am 7. März 2017 gestartet und am 29. April 2019 beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie LIBERTY 1 wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBERTY 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: • Bestimmung des Nutzens von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit Estradiol (E2) 1 mg und Norethisteronacetat (NETA) 0,5 mg im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen bei starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome. Sekundäre Ziele: • Bestimmung des Nutzens der 24-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. einer 24-wöchigen Einnahme von E2 und NETA (1 mg / 0,5 mg) im Vergleich zu einer 24-wöchigen Einnahme von Placebo hinsichtlich: – Erreichen einer Amenorrhoe; – Änderung der Hämoglobinkonzentration; – Auswirkungen auf Uterusmyom-assoziierte Symptome, Aktivitäten und gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Uterusmyome, gemessen anhand verschiedener Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens; – PGA für Funktion und Symptome – Auswirkungen starker Menstruationsblutungen auf soziale, Freizeit- und körperliche Aktivitäten, gemessen anhand des *Menorrhagia Impact Questionnaire* (MIQ); – Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen; – Uterusvolumen; – Volumen des Uterusmyoms • Bestimmung des Nutzens der 12-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich, gefolgt von einer 12-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg im Vergleich zu einer 24-wöchigen Einnahme von Placebo bei starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome. • Bestimmung der Sicherheit der 24-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. einer 24-wöchigen Einnahme von E2 und NETA (1 mg / 0,5 mg) im Vergleich zu einer 24-wöchigen Einnahme von Placebo bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome. • Bestimmung der prozentualen Veränderung der Knochenmineraldichte (*Bone Mineral Density*, BMD) an der Lendenwirbelsäule (L1–L4) in der Relugolix +

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		E2 / NETA-Gruppe von Woche 0 bis Woche 12 im Vergleich zur Relugolix + verzögert E2 / NETA-Gruppe bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome. • Veränderung der Knochenmineraldichte bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome, die über 24 Wochen mit Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Einnahme von E2 1 mg und NETA 0,5 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen, die über 24 Wochen mit Placebo behandelt wurden; • Bestimmung der Inzidenz vasomotorischer Symptome bei der Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Einnahme von E2 1 mg und NETA 0,5 mg bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome; • Bewertung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkungen einer 24-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Einnahme von E2 1 mg und NETA 0,5 mg. Explorative Ziele: Bestimmung des Nutzens einer 24-wöchigen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Einnahme von E2 1 mg und NETA 0,5 mg im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der EQ-5D-5L.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	LIBERTY 2 ist eine internationale,multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der 24-wöchigen, oralen Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg. Patientinnen, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten einmal täglich eine verblindete Therapie mit entweder Relugolix 40 mg in Kombination mit E2 1 mg und 0,5 mg NETA (Gruppe A; im Folgenden als Relugolix + E2 / NETA-Gruppe bezeichnet), oder Relugolix 40 mg (Monotherapie) einmal täglich über 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 12 Wochen (Gruppe B; im Folgenden als „Relugolix + verzögert E2 / NETA-Gruppe bezeichnet)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Placebo für 24 Wochen (Gruppe C). Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Nordamerika vs. „Rest der Welt“) und mittlerem MBL-Ausgangsvolumen (< 225 ml vs. ≥ 225 ml), gemessen mittels der alkalischen Hämatin-Methode, durchgeführt. Es war geplant, dass ungefähr 390 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 randomisiert werden, um entweder über 24 Wochen einmal täglich Relugolix + E2 / NETA (N = 130), oder über 12 Wochen eine Relugolix-Monotherapie gefolgt von einer 12-wöchigen kombinierten Einnahme von Relugolix + E2 / NETA (Relugolix + verzögert E2 / NETA) (N = 130) oder Placebo für 24 Wochen (N = 130) oral einzunehmen. Insgesamt 382 Patientinnen wurden randomisiert, 126 Patientinnen wurden in die Relugolix + E2 / NETA-Gruppe, 127 Patientinnen wurden der Relugolix + verzögert E2 / NETA-Gruppe und 129 Patientinnen wurden in die Placebo-Gruppe randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protocol Amendment 1 vom 10.02.2017:** • **Entfernung von Einschlusskriterium 3:** „Hat einen *Body Mass Index* (BMI) im Bereich von 18,0 bis (einschließlich) 40,0 kg/m^2;“ *Begründung:* Eine weitere Gewichtsbeschränkung, die sich nicht auf die Eignung der Patientin für einen DXA-Scanner (gemäß Einschlusskriterium 4) bezieht, war nicht erforderlich. • **Einschlusskriterium 5 (nun Einschlusskriterium 4):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat eine Diagnose von Uterusmyomen, die durch einen transvaginalen und / oder transabdominalen Ultraschall mit Kochsalzlösung oder Gelkontrast im Screeningzeitraum bestätigt wird. Mindesten ein Uterusmyom muss, von zentraler Stelle bestätigt, eines der folgenden Kriterien erfüllen: a) Subseröses, intramurales, submuköses nicht gestieltes Myom mit einem Durchmesser ≥ 2 cm (längster Durchmesser) oder b) Mehrere kleine Myome mit einem Gesamtvolumen des Uterus von ≥ 130 cm^3;“ *Aktualisierte Formulierung:* “Hat eine Diagnose von Uterusmyomen, die durch einen transvaginalen Ultraschall während des Screeningzeitraum bestätigt wird. Mindestens ein Uterusmyom muss, von zentraler Stelle bestätigt, mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a) Subseröses, intramurales oder < 50% intracavitäres submuköses Myom mit einem Durchmesser ≥ 2 cm (längster Durchmesser), oder b) Mehrere kleine Myome mit einem Gesamtvolumen Uterus von ≥ 130 cm^3". Hinweis 1: Wurde bereits ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt, kann auch ein transabdominaler Ultraschall durchgeführt werden, wenn der Uterus mit transvaginalem Ultraschall zum Beispiel aufgrund des vergrößerten Volumens nicht ausreichend abgebildet werden kann. Hinweis 2: Kochsalz- oder Gelkontrast ist nicht erforderlich, kann jedoch durchgeführt werden, um Myome nachzuweisen, die das Einschlusskriterium erfüllen, wenn diese mit transvaginalem Ultraschall allein nicht ausreichend dargestellt werden können." *Begründung:* Um Situationen abzuklären, in denen ein transabdominaler Ultraschall mit Kochsalzlösung oder Gelkontrast durchgeführt werden soll. • **Änderung von Ausschlusskriterium 5:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat einen Baseline-Z-Score für die Knochendichte < -2,0 gemessen an der Wirbelsäule oder an der gesamten Hüfte." *Aktualisierte Formulierung:* „Hat einen Z-Score für die Knochendichte < -2,0 gemessen an der Wirbelsäule, an der gesamten Hüfte oder am Schenkelhals." *Begründung:* Ausschluss von Patientinnen mit einem Z-Score für die Knochendichte von < -2,0 am Schenkelhals. • **Placebo-Matching:** *Ursprünglich:* Placebo und aktive Tabletten/Kapseln werden in Größe, Form, Farbe und Geruch gleichartig präsentiert. *Aktualisiert:* Placebo und aktive Tabletten/Kapseln werden in Größe, Form, Farbe gleichartig präsentiert *Begründung:* Geruch wird nicht spezifisch getestet. • **Einschlusskriterium 4 (nun 5):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat starke Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen, was durch ein MBL-Volumen von ≥ 80 ml pro Zyklus belegt wird, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		an zwei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen während des Screeningzeitraums." *Aktualisierte Formulierung:* „Hat starke Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen, was durch ein MBL-Volumen von ≥ 160 ml innerhalb eines Zyklus oder ≥ 80 ml pro Zyklus bei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode während des Screeningzeitraums, belegt wird." *Begründung:* Um Patientinnen, bei denen ein MBL-Volumen, dass mindestens doppelt so hoch ist wie ≥ 80 ml gemessen wurde, den Einschluss in die Studie basierend auf Daten zum MBL-Volumen aus nur einem Zyklus anstelle von zwei Zyklen zu ermöglichen. • **Einschlusskriterium 7 (nun 6):** *Ursprüngliche Formulierung:* "…es wird nicht erwartet, dass es sich bei der Patientin um eine Kandidatin für gynäkologische Operationen oder Ablationsverfahren handelt …" *Aktualisierte Formulierung:* "…bei den Patientinnen sind keine gynäkologischen Operationen oder Ablationsverfahren für Uterusmyome geplant…" *Begründung:* Um die Intention dieses Kriteriums zu verdeutlichen. • **Einschlusskriterium 9 (nun 8):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hatte einen bilateralen Tubenverschluss (einschließlich Ligation und Blockade-Methoden wie Essure™), mindestens vier Monate vor der ersten Screening-Visite (Patientinnen mit Essure™ benötigen eine Bestätigung des Tubenverschlusses durch Hysterosalpingographie)" *Aktualisierte Formulierung:* „Hatte einen bilateralen Tubenverschluss (einschließlich Ligation und Blockade-Methoden wie Essure™), mindestens vier Monate vor der ersten Screening-Visite (Patientinnen mit Essure™ müssen eine vorherige Bestätigung des Tubenverschlusses durch eine Hysterosalpingographie haben und nach Ansicht des Prüfers keine Hinweise auf ein „Post-Essure™-Syndrom aufweisen)." *Begründung:* Änderung um Patientinnen mit potenziellem Post-Essure™-Syndrom auszuschließen. • **Einschlusskriterium 10 (nun 9):** *Ursprüngliche Formulierung:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		„Während des Screeningzeitraums durchgeführte adäquate Endometriumbiopsie (Aspirationsbiopsie), wobei die Ergebnisse keine klinisch signifikante Endometriumpathologie (Hyperplasie, Polyp, Endometritis oder Endometriumkarzinom) zeigen.“ *Aktualisierte Formulierung:* „Eine adäquate Endometriumbiopsie (Aspirationsbiopsie) wird während des Screeningzeitraums durchgeführt, wobei die Ergebnisse keine klinisch signifikante Endometriumpathologie (Hyperplasie, Polyp oder Endometriumkarzinom) zeigen. Hinweis: Polypen < 2,0 cm im Ultraschall sind nicht ausgeschlossen.“ *Begründung:* Endometritis als Ausschlusskriterium entfernen und den Ausschluss von Polypen mit den anderen Einschlusskriterien in Einklang bringen. • **Einschlusskriterium 11 (nun 10):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Wenn zum Zeitpunkt der Baseline-Visite die Patientin ≥ 39 Jahre alt ist, muss diese eine unauffällige Mammographie (*Breast Imaging Reporting and Data System category 1 to 3* oder gleichwertiger Befund) während des Screeningzeitraums oder innerhalb von 3 Monaten vor dem Screeningzeitraum aufweisen.“ *Aktualisierte Formulierung:* „Wenn zum Zeitpunkt der Baseline-Visite die Patientin ≥ 39 Jahre alt ist, muss diese eine unauffällige Mammographie (*Breast Imaging Reporting and Data System category 1 to 2* oder gleichwertiger Befund) während des Screeningzeitraums oder innerhalb von 6 Monaten vor dem Screeningzeitraum aufweisen.“ *Begründung:* Um das Einschlusskriterium mit den empfohlenen Mammographie-Screening-Intervallen in Einklang zu bringen, wurde die zurückliegende Behandlungsdauer auf ~ 6 Monaten festgelegt; Patientin mit BI-RADS Kategorie > 2 wurden aufgrund ihres erhöhten Risikos nicht eingeschlossen. • **Einschlusskriterium 12:** *Ursprüngliche Anforderung:* „Ein Randomisierungsautorisierungsformular wurde von einem medizinischen Monitor der Studie unterzeichnet, der die Patientin für die Randomisierung genehmigt hatte.“ *Aktualisierung:* Dieses Kriterium wurde entfernt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Definition der Verwendung der Randomisierungsautorisierung in den Verfahrensdokumenten der Studie und nicht im Protokoll. • **Ausschlusskriterium 1:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat während des Screeningzeitraums einen transvaginalen und / oder transabdominalen Ultraschall, der eine andere Pathologie als Uterusmyome aufweist, die für die starken Menstruationsblutungen der Patientin verantwortlich sein oder dazu beitragen könnten, wie z. B. Uterus- oder Zervixpolypen oder andere klinisch signifikante gynäkologische Störungen, die vom Prüfer festgestellt und weiter abgeklärt werden sollten und/oder behandelt werden sollten." *Aktualisierte Formulierung:* „Hat während des Screeningzeitraums einen transvaginalen und / oder transabdominalen Ultraschall, der eine andere Pathologie als Uterusmyome zeigt, die für die starken Menstruationsblutungen der Patientin verantwortlich sein oder dazu beitragen könnten, wie Uterus- oder Zervixpolypen > 2,0 cm, eine große einfache Ovarialzyste > 4,0 cm, Endometriom(e) > 4,0 cm oder jede andere klinisch signifikante gynäkologische Störung, die vom Prüfer festgestellt wurde und eine weitere Beurteilung und / oder Behandlung während der Studie erfordert. Hinweis: Eine Kochsalzlösung basierte Sonographie bzw. Gelkontrast-Sonographie ist nicht routinemäßig erforderlich. Die Verwendung eines solchen Kontrastmittels ist nur erforderlich, wenn das Endometrium nicht bewertet werden kann oder wenn mehrdeutige und möglicherweise ausschließende Befunde im transvaginalen oder transabdominalen Ultraschall vorliegen (z. B. vermutete intrauterine Raumforderungen, zweideutige Endometriumbefunde usw.)." *Begründung:* Beispiele für häufige Befunde hinzuzufügen, die als Ausschlusskriterium eingestuft werden würden; Klärung von Situationen, in denen eine Infusion mit Kochsalzlösung oder Gel durchgeführt werden sollte; Patientinnen mit Befunden, die keine weitere Untersuchung oder Behandlung während der Studienteilnahme benötigten, sollte die Studienteilnahme ermöglicht werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• **Ausschlusskriterium 2:** *Ursprüngliche Formulierung* „Hat ungeklärte vaginale Blutungen außerhalb ihres regulären Menstruationszyklus.“ *Geändertes Ausschlusskriterium:* „Hat nach Ansicht des Prüfers ein schnell wachsendes Uterusmyom.“ *Begründung*: Entfernen eines Ausschlusskriteriums, welches eine Manifestation des Krankheitszustands sein kann und Hinzufügen eines Ausschlusskriterium für Uterusmyome Befunde mit erhöhtem malignem Risiko. • **Ergänzung von Ausschlusskriterium 10 g, h:** *Ergänzung:* „Migräne mit Aura; Anamnese einer Porphyrie“ *Begründung:* Hinzufügen von Migräne mit Aura als Beispiel für eine Kontraindikation für die Behandlung mit niedrig dosiertem Estradiol und Norethisteronacetat, und Hinzufügen des Ausschlusskriteriums Porphyrie, welches in einigen Ländern in der Fachinformation aufgeführt ist. • **Ausschlusskriterium 12:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Hat eine der folgenden zervikalen Pathologien: hochgradige zervikale Neoplasien, atypische Drüsenzellen, atypische endozervikale Zellen, atypische Plattenepithelzellen, die auf eine hochgradige Veränderung hinweisen. Patientinnen mit atypischen Plattenepithelzellen von unklarer Bedeutung und niedriggradiger zervikaler Neoplasie können in die Studie aufgenommen werden.“ *Aktualisierung:* „Hat eine der folgenden zervikalen Pathologien: hochgradige zervikale Neoplasie, atypische Drüsenzellen, atypische endozervikale Zellen, atypische Plattenepithelzellen, die auf eine hochgradige Veränderung hinweisen. Patientinnen mit atypischen Plattenepithelzellen von unklarer Bedeutung und niedriggradige zervikale Neoplasien können in die Studie aufgenommen werden, wenn die Tests auf Hoch-Risiko humane Papillomaviren negativ sind oder wenn die DNA-Tests auf humane Papillomaviren 16 und 18 negativ sind.“ *Begründung:* Einbeziehung einer HPV-Reflextestung, die vom Zentrallabor durchgeführt wird. • **Ausschlusskriterium 14 b, d, h:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ursprüngliche Formulierung: „Angina in der Anamnese “; „klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder *Torsades de Pointes*-Tachykardie, oder Anamnese eines permanenten Herzschrittmachers, Mobitz II Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher oder unbehandelter supraventrikulärer Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 Schläge pro Minute) in der Anamnese; Bradykardie, angezeigt durch eine Herzfrequenz von < 45 Schlägen pro Minute im Screening-Elektrokardiogramm“. *Aktualisierte Formulierung:* „Anamnese einer Angina oder eine signifikante Erkrankung der Koronararterien (d. h. > 50% Stenose) in der Anamnese; Anamnese klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder *Torsades de Pointes-Tachykardie*, Mobitz II Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher oder unbehandelter supraventrikulärer Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 Schläge pro Minute); Bradykardie, angezeigt durch eine Herzfrequenz von < 45 Schlägen pro Minute im Screening-Elektrokardiogramm, es sei denn, der Prüfer beurteilt die körperlichen Fitness als ursächlich.“ *Begründung:* Hinzufügen des Ausschlusskriteriums „signifikante Erkrankung der Herzkranzgefäße“ (Nr. 14 b), Entfernen des Ausschlusskriteriums „Herzschrittmacher“ (Kriterium war intern inkonsistent) (Nr. 14 d) und Einschluss von körperlich gesunden Patientinnen bei einer physiologisch angemessenen Bradykardie (Nr. 14 h). • **Ausschlusskriterium 16 c:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Anamnese einer schweren Depression oder einer anderen schweren psychiatrischen Störung einschließlich bipolarer Störung, Schizophrenie oder posttraumatischer Belastungsstörung (Patientin ohne schwere Depression in der Anamnese, die mit einem Antidepressivum mit selektivem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer behandelt wurden, können eingeschlossen werden, wenn sie über 1 Jahr stabil sind).” *Aktualisierte Version:* „Jede derzeitige psychiatrische Störung, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Fähigkeit der Patientin zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder die Interpretation der Daten beeinträchtigen würde. Patientinnen mit Major Depression, posttraumatischer Belastungsstörung, bipolarer Störung, Schizophrenie oder andere psychotischen Störungen, basierend auf den 5 Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, die nach Meinung des Prüfers oder des Psychologen instabil oder deren Erkrankung nicht gut eingestellt ist, oder deren Stabilität nicht gewährleistet werden kann oder deren Psychopharmaka-Regime sich in den drei Monaten vor dem Screening geändert hat oder sich während der Studie ändern könnte, sollten nicht eingeschlossen werden." *Begründung:* Erweiterung der Möglichkeiten von Patientinnen mit zurückliegenden psychiatrischen Störungen und aktuellen psychiatrischen Störungen, an der Studie teilzunehmen. • **Ausschlusskriterium 17:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Ist derzeit schwanger oder stillt oder beabsichtigt, während des Studienzeitraums oder innerhalb eines Monats nach Studienende schwanger zu werden oder Eizellen zu spenden." *Aktualisierte Formulierung:* „Ist derzeit schwanger oder stillend oder beabsichtigt, während des Studienzeitraums oder innerhalb von 2 Monaten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation schwanger zu werden oder zu spenden." *Begründung:* Klärung des Zeitpunkts in Bezug auf die letzte Einnahme der Studienmedikation; • **Definition des Studienabschlusses wurde hinzugefügt** (Teilnahme an der Visite zu Woche 24) • **Therapieabbruch:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Patientin mit einer prozentualen Veränderung der Knochendichte gegenüber dem Ausgangswert entweder bei der Visite zu Woche 12 oder zu Woche 24 (oder bei einer außerplanmäßigen Visite) an der Lendenwirbelsäule (Durchschnitt L1 – L4), der gesamten Hüfte oder dem Schenkelhals von < -4,0, der wiederholt wird und sich bestätigt (d. h. beide Werte sind < -4,0). *Ersetzt durch:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		„Warnmeldungen der zentralen Prüfstelle über die Radiologiebefunde an den Prüfer bei einem Rückgang der Knochendichte um 7 % oder mehr (hinzugefügt zu Abschnitt 6.7.2.6)." *Begründung:* Verwendung der klinischen Risikobewertung durch den Prüfarzt bei der Feststellung, ob ein Therapieabbruch gerechtfertigt ist, und bei der Festlegung des künftigen Managements. Die Studie wird an Patientinnen durchgeführt, bei denen allgemein ein geringes Frakturrisiko besteht. Patientin mit Osteoporose in der Anamnese oder Z-Scores < -2,0 der Knochendichte zu Baseline sind ausgeschlossen. • **Identifizierung der Studienmedikation (5.0):** *Ursprünglich:* Keine Farbe aufgeführt. „Estradiol (1,0 mg) und Norethindronacetat (0,5 mg) ist eine Kombination mit fester Dosis (Activella™ oder Activelle™)" *Aktualisiert:* Farbe „schwedisches Orange" in der Beschreibung des Placebo und der aktiven, niedrigdosierten Kapsel hinzugefügt. „Estradiol (1,0 mg) und Norethindronacetat (0,5 mg) ist eine Kombination mit fester Dosis (Activella™ oder ActivelleTM)" *Begründung:* Hinzufügen von Produktdetails • **Lagerung der Studienmedikation (5.6):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Die Studienmedikation sollte bis zur Benutzung (oder bis zur Rückgabe an den Sponsor) an einem angemessenen, sichereren Standort, mit eingeschränktem Zugang gelagert werden, dessen Temperatur zwischen 1°C bis 30°C liegt." *Aktualisierte Formulierung:* „Die Studienmedikation sollte bis zur Benutzung (oder bis zur Rückgabe an den Sponsor) an einem angemessenen, sichereren Standort, mit eingeschränktem Zugang gelagert werden, dessen Temperatur zwischen 20°C und 25°C (mit möglicher Temperaturexkursion von 15°C bis 30°C) liegt." *Begründung:* Um die Lagerungstemperatur sowohl für Relugolix/Placebo als auch Estradiol / Norethisteronacetat nach Temperaturvorgabe für Activella festzulegen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• **Ergänzung bei der Gabe der Studienmedikation (5.4, 6.3):** *Ergänzung:* Fasten erfordert kein Vorenthalten von Wasser. An klinischen Besuchstagen, die nicht morgens stattfinden, sollten Patienten mindestens 2 Stunden vor dem Besuch und 1 Stunde nach Gabe der Studienmedikation fasten. *Begründung:* Klarstellung des Studienverfahrens • **Verblindung (5.7):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Es ist die Aufgabe des Prüfers festzustellen, ob die Behandlungszuordnung bei Aufhebung der Verblindung einer Patientin dem Sponsor mitgeteilt werden soll. Die Verblindung des Sponsors kann bei einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aufgehoben werden." *Aktualisierte Formulierung:* „Der Prüfer darf die Behandlungszuordnung einer nicht verblindeten Patientin nicht gegenüber dem Sponsor offenlegen. Die Aufhebung der Verblindung des Sponsors bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist im *Safety Management Plan* festgelegt." *Begründung:* Diese Entscheidung soll in der Verantwortung des Sponsors liegen; Bereitstellung von Details und Kontext für die Aufhebung der Verblindung bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch den Sponsor im *Safety Management Plan* und nicht im Protokoll. • **Nicht erlaubte Arzneimittel (5.10.1):** <u>P-Glykoprotein-Inhibitoren oder -Induktoren</u> „Wenden Sie sich an den medizinischen Monitor für die Erlaubnis und Anleitung zur Verabreichung der Studienmedikation, wenn während der Studie eine kurzzeitige Einnahme eines verbotenen P-Glykoprotein-Inhibitors oder -Induktors erforderlich ist." <u>Bazedoxifen-, Zoledronsäure- und Faktor Xa-Inhibitoren</u> Ergänzung von Bazedoxifen-, Zoledronsäure- und Faktor Xa-Inhibitoren zu Tabelle 5-3. <u>Orale Verhütungsmittel:</u> *Ursprüngliche Formulierung:* „Orale Verhütungsmittel durften bis 2 Monate vor Studienbeginn nicht eingenommen werden." *Aktualisierte Formulierung:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		„Ausschlussfrist für orale Kontrazeptiva bei einer für die Patientin normalen Menstruationsperiode innerhalb von < 2 Monaten vor der Screening-Visite; sonst 2 Monate." *Begründung:* Verkürzung der Ausschlussfrist für Patientinnen nach Wiedereinsetzen der Menstruation. <u>Selektive Progesteronrezeptor-Modulatoren:</u> *Ursprüngliche Formulierung:* „Ausschlusszeitraum für selektiven Progesteronrezeptor-Modulator beträgt 2 Monate." *Aktualisierte Formulierung:* „Ausschlusszeitraum für selektiven Progesteronrezeptor-Modulator beträgt 6 Monate." *Begründung:* Um mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der endometrialen Wirkung dieser Arzneimittel zu vermeiden. <u>Wirkstoffe, die die Knochenmineraldichte beeinflussen:</u> *Ursprüngliche Formulierung:* „Ausschlusszeitraum für Wirkstoffe, die die Knochendichte beeinflussen, beträgt 2 Monate vor dem Screening." *Aktualisierte Formulierung:* „Ausschlusszeitraum für Wirkstoffe, die die Knochendichte beeinflussen, ist unbegrenzt." *Begründung:* Übereinstimmung der Ein- und Ausschlusskriterien. <u>Rezeptfreie und pflanzliche Produkte mit bekannter hormoneller Aktivität</u> *Ergänzung:* Hinzufügen eines 1-wöchigen Ausschlussfensters für rezeptfreie und pflanzliche Produkte mit bekannter hormoneller Aktivität. *Begründung:* Verringerung möglicher Wechselwirkungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit aufgrund dieser Produkte. • **Analgetika (5.10.2.1):** *Ursprüngliche Formulierung:* „Spezifisch erforderliche Medikamente gegen Schmerzen aufgrund von Uterusmyomen und anderen Schmerzen." *Aktualisierte Formulierung:* „Die Anforderungen wurden in Empfehlungen für zulässige Medikamente gegen Schmerzen aufgrund von Uterusmyomen geändert. Einschränkung der Analgetika für andere Schmerzzustände beseitigt."

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Liberalisierung von Einschränkungen basierend auf dem Feedback der Studienorte bei gleichzeitiger Förderung der Konsistenz bei der Verwendung von Analgetika. • **Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:** *Ursprüngliche Formulierung:* „Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor Beginn der Studie auftreten, sollten als Anamnese erfasst werden." *Aktualisierte Formulierung:* „Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor Beginn der Studie auftreten, sollten als unerwünschte Ereignisse und nicht als Anamnese erfasst werden, wenn sie als mit den Studienverfahren assoziiert angesehen werden. Andernfalls sollten sie als Anamnese aufgezeichnet werden." *Begründung:* Erfassung von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit dem Studienverfahren als unerwünschte Ereignisse. • **Papanicolaou-Test und Endometriumbiopsie** *Ursprüngliche Formulierung:* „Es wurde nicht angegeben, ob der Papanicolaou-Test lokal oder zentral ausgewertet werden soll. Endometriumbiopsie soll lokal (oder auf Anfrage zentral) ausgewertet werden." *Aktualisierte Formulierung:* „Der Papanicolaou-Test und die Endometriumbiopsie werden zentral ausgewertet." *Begründung:* Verbesserung der Konsistenz der Messwerte und Erleichterung der Standortlogistik. • **Ungeplante Eisenuntersuchungen (6.2):** *Ursprünglich:* - *Aktualisiert:* Erinnerung hinzufügen, damit ungeplante Eisenuntersuchungen bei Visite 2 durchgeführt werden, wenn der Hämoglobinwert < 10 g/dL und das mittlere korpuskulare Volumen unter der unteren, normalen Grenze liegt. *Begründung:* Zur Verbesserung der Einhaltung der Protokollanforderungen. • **Screening-Verfahren (6.2):** <u>Pre-Screening</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ursprünglich: Pre-Screening-Verfahren. *Aktualisiert:* Keine Vorgaben. *Begründung:* Behandlungsorten eine standortspezifische Nutzung für Praktiken des Pre-Screenings ermöglichen. <u>Re-Screening</u> *Ursprünglich:* Keine Vorgaben. *Aktualisiert:* Bestimmte Screening-Verfahren müssen für solche Patienten nicht wiederholt werden, die innerhalb von 10 Wochen nach Unterzeichnung der ursprünglichen Einwilligungserklärung erneut ein Screening-Verfahren absolviert haben. Dies gilt für: Transvaginaler Ultraschall, Endometriumbiopsie und Knochen-Densitometrie. *Begründung:* Um die Belastung der Patienten hinsichtlich durchgeführter Verfahren zu verringern. <u>Screenings bei frühzeitigem Studienabbruch:</u> *Ursprünglich:* Keine Vorgaben *Aktualisiert:* Bestimmte Verfahren, die zu frühzeitigen Studienabbruch durchgeführt werden, sind für Patienten, die ihre letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 6 oder früher erhalten haben, nicht erforderlich. Darunter zählen: Transvaginaler Ultraschall, Endometriumbiopsie und Knochen-Densitometrie. Diese Verfahren können durchgeführt werden, wenn sie helfen, ein anhaltendes unterwünschtes Ereignis zu evaluieren. *Begründung:* Um die Belastung der Patienten hinsichtlich durchgeführter Verfahren zu verringern. <u>Verfahren zu ungeplanten Besuchen:</u> *Ursprünglich:* Liste von Verfahren vorhanden, die zur Evaluation unerwünschter Ereignisse durchgeführt werden *Aktualisiert:* Unerwünschte Ereignisse und begleitende Medikation sind zu evaluieren, je nach Bedarf sind hier andere Verfahren notwendig. *Begründung:* Klarstellung der erforderlichen und optionalen Verfahren bei ungeplanten Besuchen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• **Klinische Labortests (6.7.2.4):** *Ursprünglich:* Teilmenge zentraler Labortests *Aktualisiert:* Alle zentralen Labortests *Begründung:* Hinzufügung einer vollständigen Liste an Labortests und Vitamin D zu Tag 1 der Baseline-Phase • **Knochenmineraldichte (6.7.2.6):** *Ursprünglich*: Unvollständige Angaben zur Gewinnung und Berichterstattung der Knochenmineraldichten in diesem Abschnitt *Aktualisiert:* Details der Gewinnung und Berichterstattung der Knochenmineraldichte verlagert in die Bildgebungscharta. *Begründung:* Erstellung eines einzelnen Dokuments, dass alle Details dieses Verfahrens beinhaltet. • **Endometriumbiopsie (6.7.1.3)** *Ursprünglich:* - *Aktualisierung:* Spezifikation, dass eine Pipelle für die Endometriumsbiopsie verwendet werden soll *Begründung:* Größere Gleichmäßigkeit beim Probenerwerb • **Schwangerschaft (7.2):** *Ursprünglich:* - *Aktualisiert:* Anforderung für die Berichterstattung über Partnerschwangerschaften aufgehoben *Begründung:* Ausschließlich weibliche Probanden. • **Logistik schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (7.6):** *Ursprünglich:* . *Aktualisiert:* Kontaktinformation für die Berichterstattung schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse hinzugefügt. *Begründung:* Aktualisierung der logistischen Details bezüglich schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse • **Sicherheitsanalysen (9.4):** *Ursprüngliche Formulierung:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem Rückgang der Knochenmineraldichte um mindestens 4%, 5% oder 6% nach Körperfläche (Lendenwirbel, Hüfte und Oberschenkelhals) werden mit einem 95% Intervall nach Behandlungsgruppe geschätzt. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem t-Wert von < -2,5 nach Körperfläche werden ebenfalls mit einem Konfidenzintervall von 95% geschätzt. *Aktualisierte Formulierung:* Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem Rückgang der Knochenmineraldichte um mindestens 4%, 5% oder 6% nach Körperfläche (Lendenwirbel, Hüfte und Oberschenkelhals) werden mit einem 95% Intervall nach Behandlungsgruppe geschätzt. *Begründung:* Anpassung an den Plan der statistischen Testung und Entfernen von Verweisen für Cutoffs, die auf T-Werten basieren. Analysen, die auf Z-Werten beruhen, werden in der SAP detaillierter beschrieben. • **Zeitplan der Papanicolaou-Testung:** *Ursprünglich:* Zum Screening und zu Woche 24 bzw. frühzeitigem Studienabbruch. *Aktualisiert:* Zum Screening. *Begründung:* Verfahren nicht notwendig, weil zervikale Dysplasie kein Sicherheitsrisiko in dieser Studie ist. • **Zeitplan der PD-Messungen:** *Ursprünglich:* Zum Screening, Tag 1, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24 und Follow-Up *Aktualisiert:* Tag 1, Woche 4, 12, 24 und Follow-Up *Begründung:* Entfernung unnötiger Zeitpunkte, zu denen Proben/Werte erhoben werden. • **Zeitfenster für Besuche:** *Ursprünglich:* Besuch zu Screening 3: Zeitfenster <10 Tage nach Screening 2 Transvaginaler Ultraschall, Papanicolaou-Test, Endometriumbiopsie, Mammogramm, Knochendensitometrie: Besuch 3 Besuch zu Screening 1,2 und 4 innerhalb von 4 Tage nach Ende der Menstruation und Besuch zu Baseline-Tag 1 innerhalb von 4 Tagen nach Ende der Menstruation. *Aktualisiert:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Besuch zu Screening 3: Zeitfenster <15 Tage nach Screening 2 Transvaginaler Ultraschall, gynäkologische Untersuchung, Papanicolaou-Test, Endometriumbiopsie, Mammogramm (Terminplan), Knochendensitometrie (Terminplan): Besuch 3. Besuche zu Screening 2 und 4 innerhalb von 5 /+2) Tage nach Ende der Menstruation, Besuch zu Screening 1 nicht mit Menstruation abgestimmt. Besuch zu Screening 4 kann übersprungen werden, wenn der Menstruationsblutverlust in der ersten Zyklussammlung über >160 mL beträgt. *Begründung:* Verbesserung der Logistik der jeweiligen Behandlungsorte und um Durchlaufzeit für die Patienten zu gewähren, die ein Zyklus von Menstruationsblutverlust sammeln. • **Zeitplan der Sehschärfe-Testung und des *eDiaries*:** *Ursprünglich:* Testung der Sehschärfe zum Screening und Tag 1 Abgabe des *eDiaries* zu Screening 3. *Aktualisiert:* Testung der Sehschärfe an Tag 1, Abgabe des schriftlichen Tagebuchs zu Screening 1, Abgabe des *eDiaries* zu Screening 1. *Begründung:* Entfernung von unnötigen Verfahren, Sehschärfte kein geeignetes Kriterium, daher nicht zum Screening benötigt. Ermöglichung einer besseren Datenlage der Menstruationszeiten und der Benutzung täglicher Monatshygieneartikel. • ***eDiary* (Appendix 2):** *Ursprünglich:* *eDiary* Fragetext. *Aktualisiert:* *eDiary*-Screenshots, die außerdem Informationen über die analgetische Medikationsdosis, sowie Häufigkeitsfragen enthalten. *Begründung:* Update des finalen *eDiary*-Inhalts. • **UFS_QoL (Appendix 4):** *Ursprünglich:* - *Aktualisiert:* - *Begründung:* Update der korrekten Version des Erhebungsinstruments. • **CTCAE und IB-Version:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ursprünglich: CTCAE, Version 5.0, IB Version 9.0 (09. November 2016). *Aktualisiert:* Die Version des CTCAE ist nicht im Protokoll spezifiziert, aber die Version wird im Studienreferenzhandbuch und im statistischen Analyseplan notiert. *Begründung:* CTCAE Version 5.0 war zum Start der Studie noch nicht veröffentlicht, IB-Version entfernt um Diskrepanzen zu vermeiden, die entstehen, wenn das IB während der Studie geupdatet werden würde. ***Amendment 2* vom 18.09.2017:** • **Aktualisierung der Studienstandorte:** Australien wurde als Studienort entfernt, Südafrika hinzugefügt. *Begründung:* Aktualisierung der Regionen, in denen die Studie durchgeführt wird. • **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte:** *Ergänzungen/weitere Endpunkte:* o „Einfluss von Uterusmyomen auf Symptome, Aktivitäten und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens; o Globale Beurteilung der Patientin ihrer Funktion und der Symptome, gemessen anhand des *Patient Global Assessment* (PGA) für Funktion und Symptome; Auswirkungen schwerer Menstruationsblutungen auf soziale, Freizeit- und körperliche Aktivitäten werden anhand des *Menorrhagia Impact Questionnaire* (MIQ) gemessen. Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen.“ • **Sicherheitsendpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte:** *Ergänzung:* „Zur Bestimmung der prozentualen Änderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (L1 – L4) in Gruppe A von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zu Gruppe B bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome; Zur Bestimmung der Inzidenz vasomotorischer Symptome mit Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- oder 24-wöchigen Einnahme von niedrig dosiertem Estradiol und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Norethisteronacetat bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen durch Uterusmyome." *Begründung:* Ziele im Zusammenhang mit der Messung der Knochendichte nach 12 Wochen und der Analyse der vasomotorischen Symptome werden hinzugefügt. • **Synopsis, Studiendesign (4.1, 5.1):** *Ursprünglich in Amendment 1:* Während der randomisierten Behandlungsphase wird den Patientinnen oral, einmal wöchentlich über 24 Wochen, eine Studienmedikation verblindet verabreicht. *Aktualisiert:* Während der randomisierten Behandlungsphase wird den Patientinnen oral einmal wöchentlich über24 Wochen, Studienmedikation (1 Tablette und 1 Kapsel) verabreicht. Die letzte Dosis der Studienmedikation wird unmittelbar am Tag vor der Visite zu 24. Woche eingenommen. *Begründung:* Ermöglichung des Übergangs in die Verlängerungsstudie (MVT-601-3003). Die Visite zu Woche 24 ist gleichzeitig der erste Studientag von MVT-601-3003. Patientinnen, die für die Verlängerung geeignet sind und eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben, werden die erste Dosis der Studienmedikation zu Woche 24 einnehmen. • **Synopsis, Studiendesign:** *Ursprünglich in Amendment 1:* Alle Patientinnen, die Woche 24 abschließen, darunter auch Patientinnen, die Placebo erhalten haben, wird die Möglichkeit angeboten, an einer offenen Langzeitstudie teilzunehmen, in denen alle in Frage kommenden Patientinnen Relugolix mit zusätzlich niedrigdosiertem Estradiol und Norethisteronacetat erhalten. Patientinnen, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnehmen, haben eine Follow-Up-Visite 30 Tage nach Ende der Behandlung, um die Sicherheit zu evaluieren. *Aktualisiert:* Während des randomisierten Behandlungszeitraums nehmen die Patientinnen die verblindete Studienmedikation (1 Tablette und 1 Kapsel) oral einmal am Tag für 24 Wochen ein. Die letzte Dosis der Studienmedikation wird unmittelbar am Tag vor der Visite zu Woche 24 genommen. Alle Patientinnen, die Woche 24 abschließen, darunter auch Patientinnen, die Placebo erhielten, wird die Möglichkeit angeboten, an einer 28-wöchigen offenen Verlängerungsstudie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		teilzunehmen, in denen alle in Frage kommenden Patientinnen Relugolix mit zusätzlich niedrigdosiertem Estradiol und Norethisteronacetat erhalten. Patientinnen, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnehmen, haben ein Follow-Up-Visite 30 Tage nach Ende der Behandlung, um die Sicherheit zu evaluieren. Patientinnen, die nicht in die offene Langzeitstudie übergehen und die an endometrialer Hyperplasie oder ein Endometriumkarzinom bei der Endometriumbiopsie zeigen, oder ein Verlust an Knochenmineraldichte von > 2 % an der Lendenwirbelsäule (L1-L4) oder an der Hüfte zu Woche 24 / bzw. bei frühzeitigem Abbruch in Relation zur Baseline-Messung zeigen, werden weitere Testungen und Follow-Up-Evaluation unterzogen. Patientinnen, bei denen die Menstruation nicht zurückgekehrt ist (und dies nicht durch die Medikation erklärt werden kann) werden per Telefon kontaktiert und weiterhin befragt, ob die Menstruation aufgetreten ist. Patientinnen mit Einschränkungen der Sehschärfe werden dazu angehalten, in augenärztliche Behandlung zu gehen. *Begründung:* Hinzufügung zusätzlicher Details für Patientinnen, die in die offene Verlängerungsstudie übergehen (MVT-601-3003). Die Visite zu Woche 24 ist der erste Studientag der Verlängerungsstudie. Hinzufügung zusätzlicher Informationen für Patientinnen, die nicht an der offenen Verlängerungsstudie teilnehmen. • **Einschlusskriterium 8:** *Aktualisierte Formulierung:* o „Die Patientin stimmt zu, eine nichthormonelle Empfängnisverhütung während der Studie und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden. Die Patientin stimmt ausdrücklich zu, eine nichthormonelle Empfängnisverhütung (wie in Abschnitt 4.7 beschrieben) während des Screeningzeitraums und der randomisierten Behandlungsperiode sowie entweder nichthormonale oder orale Kontrazeptiva nach Rückkehr der Menstruation nach Absetzen der Behandlung anzuwenden. o Periodische sexuelle Beziehungen mit Männern erfordern die Anwendung einer nicht-hormonellen Empfängnisverhütung, wie in Abschnitt 4.7 beschrieben. *Begründung:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Spezifizierung der Angabe der Verwendung von Verhütungsmitteln bis 30 Tage nach Abschluss der Behandlung. Außerdem wurde die Anforderung einer doppelten nichthormonalen Empfängnisverhütung gestrichen, da Spermizide nicht in allen Ländern verfügbar sind.“ • **Einschlusskriterium 9:** „Patientinnen, bei denen Polypen bei der Biopsie nachgewiesen werden, die jedoch entweder im Ultraschall nicht erkennbar sind oder < 2 cm sind, dürfen in die Studie eingeschlossen werden.“ • **Ausschlusskriterium 4:** „Patientin hat ein Gewicht, das die Gewichtsgrenze des DXA-Scanners überschreitet oder Patientin weist einen Zustand auf, der eine angemessene DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur ausschließt (z. B. bilateraler Hüftersatz oder Wirbelsäulenbeschläge an der Lendenwirbelsäule).“ *Begründung:* Ausschluss von Bedingungen, die das Erhalten eines interpretierbaren DXA-Scans beeinträchtigen würden. • **Ausschlusskriterium 6:** *Aktualisierung:* „Patientinnen, deren Hyperparathyreoidismus oder Hyperthyreose erfolgreich behandelt wurde oder deren Hyperprolaktinämie erfolgreich behandelt wurde und / oder die die Kriterien an die Knochendichte für die Studie erfüllen, sind zugelassen.“ *Begründung:* Um Klarheit hinsichtlich des Ausschlusskriteriums zu schaffen. • **Ausschlusskriterium 13:** *Ergänzung:* „d) Hypokalzämie (< untere Grenze der normalen [LLN] oder Hypokalzämie (> ULN); e) Hypophosphatämie (<LLN) oder Hyperphosphatämie (> ULN);“ *Begründung:* Hinzugefügt, um Patientinnen mit Erkrankungen auszuschließen, die zu abnormalen Calcium- und Phosphorwerten führen können. • **Ausschlusskriterium 14:** *Aktualisierte Formulierung:* „e) QT-Intervall durch die Fridericia-Korrektur (QTcF) von > 470 ms bei der Screening-Visite oder am Tag-1-EKG;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		g) Unkontrollierte Hypertonie, angezeigt durch systolischen Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 100 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten bei jeder Screening- oder der Baseline-Visite;“ *Begründung:* Klarstellung der Visiten für die Ausschlusskriterien. Um zu verdeutlichen, dass sowohl systolische als auch diastolische Blutdruckkriterien bei zwei Wiederholungsmessungen nachgewiesen werden müssen. • **Ausschlusskriterium 16:** *Aktualisierung und Ergänzung:* „a) Unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung (Patientinnen mit ausreichend behandelter Hypothyreose, deren Medikation stabil war, wurden nicht ausgeschlossen);“ *Begründung:* Aufgrund von Redundanz gelöscht. Eine unbehandelte tastbare Abnormalität würde im Allgemeinen unter eine unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung fallen. *Aktualisierung und Ergänzung:* „d) Hatte eine systemische Autoimmunerkrankung (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, systemische Sklerose, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, vaskulitische Syndrome usw.). Psoriasis, die keine systemische Therapie erfordert oder voraussichtlich erfordert, wurde zugelassen;“ *Begründung:* Hinzufügen eines Ausschlusskriteriums für systemische Autoimmunerkrankungen. • **Ausschlusskriterium 17:** *Aktualisierte Formulierung:* „War schwanger oder stillend oder wollte während des Studienzeitraums bis zu einem Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger werden oder sollte während des Studienzeitraums oder innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation Eizellen spenden;“ *Begründung:* Um den zeitlichen Rahmen einer Schwangerschaft zu spezifizieren. • **Ausschlusskriterium 23:** *Aktualisierte Formulierung:* „War für die Teilnahme an dieser Studie aufgrund von Bedingungen ungeeignet, die die Interpretation der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienergebnisse beeinträchtigt oder die Patientin daran gehindert haben könnten, die vom Prüfer, Sub-Prüfer oder medizinischen Monitor festgelegten Anforderungen an die Studie, einschließlich der Verhütungsanforderungen, einzuhalten;“ *Begründung:* Um die Umstände zu benennen und Beispiele zu liefern, wenn eine potenzielle Patientin für die Teilnahme an der Studie ungeeignet ist. • **Ausschlusskriterium 24:** *Ergänzung:* „Hatte innerhalb von acht Wochen vor der ersten Screening-Visite oder während des Screeningzeitraums eine Bluttransfusion erhalten.“ *Begründung:* Neues Ausschlusskriterium hinzugefügt, um die Hämoglobinkonzentrations-Bestimmung nicht zu beeinflussen. • **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte Abschnitt 9.3.2 Statistische Überlegungen und Datenanalysen:** *Aktualisierung und Ergänzung:* <u>Aktualisierung</u>: „Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen eine Amenorrhoe erreichen;“ <u>Entfernung:</u> „Zeit bis zur Amenorrhoe, gemessen nach der alkalischen Hämatinmethode;“ <u>Ergänzung folgender Endpunkte:</u> o Veränderung von Baseline zu Woche 24 in Bezug auf die Auswirkungen von Uterusmyomen basierend auf der UFS-QoL-Aktivitätsskala. o Veränderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von körperlichen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 11 des UFS-QoL-Fragebogens. o Veränderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von sozialen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 20 des UFS-QoL-Fragebogens. o Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der wahrgenommenen Beschämung durch Uterusmyome basierend auf Frage 29 des UFS-QoL-Fragebogens. o Veränderung von Baseline zu Woche 24 bei Symptomen im Zusammenhang mit Uterusmyomen basierend auf der SSS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Lebensqualität im Zusammenhang mit Uterusmyomen basierend auf dem UFS-QoL-Fragebogen ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 des PGA hinsichtlich der mit Uterusmyomen assoziierten Funktion ○ Veränderung von Baseline zu Woche 24 im PGA hinsichtlich der mit Uterusmyomen assoziierten Symptome *Begründung:* *Time-to-event* Analyse bis zum Erreichen einer Amenorrhoe aufgrund von Redundanz entfernt. Die Darstellung der Amenorrhoe-Rate unter Verwendung einer kumulativen Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit wird bevorzugt, da diese Analyse mit der Methode, die für die primäre Endpunktanalyse der Responder durchgeführt wurde, konsistenter ist. Es wurden sekundäre Endpunkte in Bezug auf den UFS-QoL-Fragebogen und des PGA für Funktion und Symptome ergänzt, um die hinzugefügten sekundären Ziele zu erfassen • **Sicherheitsendpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte** *Ergänzung:* „Prozentuale Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (L1 – L4) in Gruppe A von Grundlinie zu Woche 12 im Vergleich zu Gruppe B, gemäß DXA-Scan;“ *Änderung:* „Prozentuale Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (Durchschnitt von L1 – L4), der gesamten Hüfte und dem Schenkelhals von Baseline zu Woche 12 und 24, gemessen mittels DXA-Scan;“ *Begründung:* Der Endpunkt für die Beurteilung der Knochendichte zu Woche 12 ist als separater Endpunkt für den Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B festgelegt. Dieser Endpunkt unterstützt die Aufnahme einer Add-Back-Therapie in das Behandlungsschema. • **Explorative Endpunkte Abschnitt 3 Studienziel und Endpunkte Abschnitt 9.6 Explorative Analysen** *Entfernung der folgenden Analyse:* Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der Subskala des SSS zwischen den einzelnen Relugolix-Behandlungsgruppen gegenüber Placebo inferentiell und gegenüber den beiden Relugolix-Gruppen deskriptiv;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Begründung: Explorative Endpunkte im Zusammenhang mit UFS-QoL-Fragebogen werden entfernt und sekundäre Endpunkte im Zusammenhang mit Bewertungen bestimmter Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens werden hinzugefügt. • **Abschnitt 5.7 Verblindung** *Formulierung gemäß Amendment 1:* „Die Prüfer haben direkten Zugriff auf die individuelle Studienmedikation einer bestimmten Patientin. Der Prüfer sollte jedoch alle Anstrengungen unternehmen, um zuerst den medizinischen Monitor oder das entsprechende Studienpersonal zu kontaktieren, um Optionen zu besprechen, bevor die Verblindung der Studienmedikation der Patientin aufgehoben wird." *Aktualisierte Formulierung gemäß Amendment 2:* „Die Entscheidung, die Verblindung der Studienmedikation einer Patientin in einer Notsituation aufzuheben, liegt beim Prüfer, der direkten Zugang zur Aufhebung der Verblindung der individuelle Studienmedikation einer Patientin hat. Der Prüfer sollte jedoch alle Anstrengungen unternehmen, um den medizinischen Monitor oder das entsprechende Studienpersonal zu kontaktieren, um dies zu beraten." *Begründung:* Um klarzustellen, dass die Entscheidung für die Aufhebung der Verblindung der Behandlung in einer Notsituation beim Prüfer liegt. • **Nicht erlaubte Arzneimittel (5.10.1), Tabelle 5-3:** <u>Antikonvulsiva:</u> Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure und Primidon. Hinweis: Alle anderen Antikonvulsiva sind erlaubt. *Begründung:* Klarstellung hinzugefügt, dass andere nicht aufgeführte Antikonvulsiva zulässig sind. <u>Gestagene und Gestagen-Implantate:</u> Dienogest, Norethisteron, Medroxyprogesteron, Cyproteron, Etonogestrel *Begründung:* Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel. <u>Estrogen:</u> Estradiolvalerat; konjugierte Estrogene, Ethinylestradiol; *Begründung:* Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hormonelle Verhütungspflaster und Vaginalringe: Gestagen; Kombination von Estrogen-Gestagene; NuvaRing® *Begründung:* Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel. P-Glykoprotein-Induktoren Avasimib, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut, Tipranavir / Ritonavir *Begründung:* Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte Arzneimittel. Moderate und starke P-Glykoprotein-Inhibitoren: Amiodaron, Atazanavir[f], Azithromycin[a], Captopril[b], Carvedilol[g], Clarithromycin[a], Cobicistat[f], Conivaptan, Cyclosporin[c], Diltiazem, Dronedaron, Erythromycin[a], Felodipin[d], Itraconazol[e], Ketoconazol[e], Lopinavir / Ritonavir[f], Quercetin, Chinidin, Ranolazin[g], Verapamil Fußnoten: [a] Roxithromycin ist erlaubt [b] Alle anderen Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren sind zulässig [c] Tacrolimus ist erlaubt [d] Amlodipin und Nifedipin sind erlaubt [e] Fluconazol ist erlaubt [f] Integrase-Inhibitoren sind erlaubt [g] Metoprolol und Atenolol sind zulässig Begründung: Aufnahme zusätzlicher Beispiele für nicht erlaubte bzw. erlaubte Arzneimittel. • **Abschnitt 9.2 Statistische Überlegungen und Datenauswertung** *Formulierung gemäß Amendment 1:* „Die *Per-Protocol-Population* besteht aus den Mitgliedern der ITT-Population, die keine größeren Protokollverletzungen aufweisen." *Aktualisierte Formulierung gemäß Amendment 2:* „Die *Per-Protocol-Population* besteht aus den Mitgliedern der ITT-Population, die keine relevanten schwerwiegenden Protokollverletzungen aufweisen, die als Teilmenge aller schwerwiegenden Protokollverletzungen definiert sind (Einzelheiten werden im statistischen Analyseplan angegeben)." *Begründung:* Klarstellung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Relevante Einschlusskriterien:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine Patientin konnte nur dann randomisiert und in diese Studie aufgenommen werden, wenn die folgenden Einschlusskriterien zutrafen und zum Zeitpunkt der Baseline-Visite am ersten Tag erfüllt waren, sofern nicht anders angegeben. 1. Hatte die *Informed Consent Form* (ICF) freiwillig unterzeichnet und datiert, bevor ein Screening oder studienspezifisches Verfahren eingeleitet wurden; 2. War am Tag der Unterzeichnung und Datierung der ICF eine Patientin vor der Menopause im Alter von 18 bis 50 Jahren (einschließlich) 3. Hatte regelmäßig auftretende Menstruationsperioden von ≤ 14 Tagen Dauer mit einer Zyklusdauer von 21 bis 38 Tagen, dabei musste die Patientin mindestens die letzten drei Monate vor der Screening-Visite einen regelmäßigen Zyklus aufweisen. 4. Hat eine Diagnose von Uterusmyomen, die durch einen transvaginalen Ultraschall während des Screeningzeitraums bestätigt wird. Mindestens ein Uterusmyom muss von einer zentralen Auslesestelle überprüft werden, um mindestens eines der folgenden Kriterien zu erfüllen: a) Subseröses, intramurales oder < 50% intracavitäres submuköses Myom mit einem Durchmesser ≥ 2 cm (längster Durchmesser), oder b) Mehrere kleine Myome mit einem Gesamtvolumen des Uterus von ≥ 130 cm^3". Hinweis 1: Wurde bereits ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt, kann auch ein transabdominaler Ultraschall durchgeführt werden, wenn der Uterus mit transvaginalem Ultraschall nicht ausreichend zum Beispiel aufgrund des vergrößerten Uterusvolumens abgebildet werden kann. Hinweis 2: Kochsalz- oder Gelkontrast ist nicht erforderlich, kann jedoch durchgeführt werden, um Myome nachzuweisen, die das Einschlusskriterium erfüllen, wenn diese mit transvaginalem Ultraschall allein nicht ausreichend dargestellt werden können. 5. Hatte starke Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen, was durch ein MBL-Volumen von ≥ 160 ml innerhalb eines Zyklus oder ≥ 80 ml pro Zyklus über zwei Menstruationszyklen hinweg, gemessen mit der alkalischen Hämatin-Methode, während des Screeningzeitraums, belegt wurde; 6. Bei der Patientin waren innerhalb der sechs Monate nach der Aufnahme in die Studie keine gynäkologischen Operationen oder einer Ablationsverfahren für Uterusmyome geplant.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Hatte einen negativen Urinschwangerschaftstest zur Screening 1-, Screening 3- und Baseline-Visite 8. Stimmte einer Kontrazeption, während der Studie und für 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikation, zu. Speziell wurde zugestimmt, eine nicht-hormonelle Empfängnisverhütung, wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben, sowohl während des Screeningzeitraums und des randomisierten Behandlungszeitraums, konsequent anzuwenden und entweder nicht-hormonelle oder orale Kontrazeptiva nach Rückkehr der Menstruation nach Absetzen der Behandlung anzuwenden. Die Patientin musste jedoch keine bestimmte nicht-hormonelle Empfängnisverhütung anwenden, wenn Folgendes zutraf: a) Hatte einen Sexualpartner, der mindestens sechs Monate vor dem Screeningzeitraum vasektomiert wurde; b) Hatte einen bilateralen Tubenverschluss (einschließlich Ligations- und Blockierungsmethode wie Essure™) mindestens vier Monate vor der ersten Screening-Visite (Patientinnen mit Essure™ mussten zuvor eine Bestätigung des Tubenverschlusses durch ein Hysterosalpingogramm und nach Ansicht des Prüfers keine Hinweise auf ein „Post-Essure™-Syndrom“ haben. c) War mit Männern nicht sexuell aktiv; Periodische sexuelle Beziehungen mit Männern erforderten die Anwendung einer nicht-hormonellen Empfängnisverhütung, wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben. 9. Eine adäquate Endometriumbiopsie (Aspirationsbiopsie) wurde während des Screeningzeitraums durchgeführt, wobei die Ergebnisse keine klinisch signifikante Endometriumpathologie (Hyperplasie, Polyp oder Endometriumkarzinom) zeigten. 10. Wenn die Patientin zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ≥ 39 Jahre alt war, musste diese ein unauffälliges Mammogramm (*Breast Imaging Reporting and Data System* Kategorie 1 oder 2 oder gleichwertiger Befund) während des Screeningzeitraums oder innerhalb von sechs Monaten vor dem Screeningzeitraum aufweisen. **Relevante Ausschlusskriterien:** 1. Hatte während des Screeningzeitraums einen transvaginalen und / oder transabdominalen Ultraschall, der eine andere Pathologie als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Uterusmyome zeigte, die für die starken Menstruationsblutungen der Patientin verantwortlich sein oder dazu beigetragen haben könnten, wie Uterus- oder Zervixpolypen ≥ 2 cm, eine große einfache Ovarialzyste > 4,0 cm, Endometriom(e) > 4,0 cm oder eine andere klinisch signifikante gynäkologische Störung, die vom Prüfer festgestellt wurde und eine weitere Beurteilung und / oder Behandlung während der Studie erforderte; 2. Hatte nach Ansicht des Prüfers schnell wachsende Uterusmyome; 3. Hatte sich innerhalb von sechs Monaten vor der Screening 1-Visite einer Myomektomie, einer ultraschallgesteuerten laparoskopischen Radiofrequenzablation oder einem anderen chirurgischen Eingriff für Myome, einer Embolisation der Uterusarterie, einer magnetresonanzgesteuerten fokussierten Ultraschalluntersuchung bei Myomen sowie einer Endometriumablation bei abnormalen Uterusblutungen unterzogen; 4. Hatte ein Gewicht, das die Gewichtsgrenze des DXA-Scanners überschritt, oder einen Zustand, der eine angemessene DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur ausschloss (z. B. bilateraler Hüftersatz oder Wirbelsäulenbeschläge an der Lendenwirbelsäule); 5. Hatte einen Z-Score für die Knochendichte < -2,0 gemessen an der Wirbelsäule, an der gesamten Hüfte oder am Schenkelhals; 6. Hatte eine Anamnese oder hatte gegenwärtig Osteoporose oder eine andere Stoffwechselerkrankung, Hyperparathyreoidismus, Hyperprolaktinämie, Hyperthyreose, Anorexia nervosa oder eine niedrige traumatische (aus stehender Position) oder atraumatische Fraktur (Zehen-, Finger-, Schädel-, Gesichts- und Knöchelfrakturen waren zulässig). Patientinnen, deren Hyperparathyreoidismus oder Hyperthyreose erfolgreich behandelt worden waren oder deren Hyperprolaktinämie erfolgreich behandelt worden war und / oder die die Zulassungskriterien hinsichtlich der Knochendichte für die Studie erfüllten, wurden eingeschlossen; 7. In der Vergangenheit wurden Bisphosphonate, Calcitonin, Calcitriol, Ipriflavon, Teriparatid, Denosumab oder andere Medikamente als Calcium- und Vitamin D-Präparate zur Behandlung des Verlustes der Knochenldichte eingenommen; 8. Voraussichtliche Anwendung systemischer Glukokortikoide in einer oralen Prednison-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		äquivalenten Dosis von mehr als 5 mg jeden zweiten Tag während der Studie. 9. Gastrointestinale Störung, die die Absorption oder die gastrointestinale Motilität beeinflusst; 10. Hatte eine Kontraindikation für die Behandlung mit E2 und NETA, einschließlich der folgenden: a) Bekannter, vermuteter oder in der Vergangenheit aufgetretener Brustkrebs; b) Bekannte oder vermutete östrogenabhängige Neoplasie c) Aktive tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie oder in der Anamnese oder diese Zustände vor der Baseline-Visite am ersten Tag; d) Anamnestische oder aktive arterielle thromboembolische Erkrankung, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt; e) Bekannte anaphylaktische Reaktion oder Angioödem oder Überempfindlichkeit gegen E2 oder NETA; f) Bekannter Protein C-, Protein S- oder Antithrombin-Mangel oder andere bekannte Thrombophiliestörungen, einschließlich Faktor V-Leiden; g) Migräne mit Aura; h) Anamnese einer Porphyrie; 11. Hatte einen Ikterus oder eine bekannte aktuelle aktive Lebererkrankung aus verschiedenen Gründen, einschließlich Hepatitis A, Hepatitis B oder Hepatitis C (Hepatitis C-Virus-(HCV-)Antikörper positiv, bestätigt durch HCV-Ribonukleinsäure); 12. Hatte eine der folgenden zervikalen Pathologien: hochgradige zervikale Neoplasie, atypische Drüsenzellen, atypische endozervikale Zellen, atypische Plattenepithelzellen, die auf eine hochgradige Veränderung hinweisen. Patientinnen mit atypischen Plattenepithelzellen mit unklarem Befund und niedriggradiger zervikaler Neoplasie wurden in die Studie aufgenommen, wenn die Tests auf Hochrisiko-Human-Papillomviren oder wenn die DNA-Tests auf die humane Papillomviren 16 und 18 negativ waren; 13. Hatte bei jeder Screening-Visite eine der folgenden klinischen Laboranomalien: a) Hämoglobinkonzentration < 8,0 g/dl (Patientinnen mit Screening-Hämoglobinkonzentrations-Ergebnissen <8 g/dl konnten Eisenpräparate verschrieben werden und ihre Hämoglobinkonzentration wurde vor der Baseline-Visite am ersten Tag erneut getestet);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) > 2,0-fache Obergrenze des Normalwerts (*Upper Limit of Normal*, ULN) oder Bilirubin (Gesamtbilirubin) > 1,5-fache ULN bei klinischen Labortests entweder bei der Screening 1-Visite oder bei der Screening 2-Visite (oder > 2,0-fache ULN, wenn das Gilbert-Syndrom dafür ursächlich ist oder das Muster mit dem Gilbert-Syndrom vereinbar ist); c) Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/m^2 unter Verwendung der *Modification of Diet and Renal Disease Method* d) Hypokalzämie (< untere Grenze des Normalwertes [*Lower Limit of Normal*; LLN] oder Hyperkalzämie (> ULN); e) Hypophosphatämie (< LLN) oder Hyperphosphatämie (> ULN); 14. Hatte eine klinisch signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich der folgenden: a) Anamnese eines Myokardinfarkts; b) Anamnese einer Angina oder eine signifikante Erkrankung der Koronararterien (d. h. ≥ 50 % Stenose); c) Anamnese einer Herzinsuffizienz; d) Anamnese klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien wie ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder *Torsades de Pointes*-Tachykardie, Mobitz II Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher oder unbehandelte supraventrikuläre Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 Schläge pro Minute); e) QT-Intervall durch die Fridericia-Korrektur (QTcF) von > 470 ms bei der Screening-Visite oder Baseline-Visite-1-EKG; f) Hypotonie, angezeigt durch einen systolischen Blutdruck < 84 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens 15 Minuten, oder Behandlung einer anhaltenden symptomatischen orthostatischen Hypotonie mit einem Abfall des systolischen Blutdrucks von > 20 mmHg für eine Minute oder länger nach Verlagerung in eine aufrechten Position; g) Unkontrollierte Hypertonie, angezeigt durch systolischen Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 100 mmHg bei zwei Wiederholungsmessungen im Abstand von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 15 Minuten bei jeder Screening- oder der Baseline-Visite am ersten Tag; h) Bradykardie, angezeigt durch eine Herzfrequenz < 45 Schlägen pro Minute im Screening-EKG, es sei denn, der Prüfer beurteilt die körperliche Fitness als ursächlich; 15. Hatte innerhalb eines Monats vor der Screening-1-Visite an einer Prüfpräparat- oder Medizinproduktstudie teilgenommen; 16. Hatte eine Anamnese von klinisch signifikanten Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden a) Unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung (Patientinnen mit adäquat behandelter Hypothyreose, deren Medikation stabil war, wurden nicht ausgeschlossen); b) Malignität in der Vorgeschichte innerhalb der letzten fünf Jahre oder anhaltende Malignität außer kurativ behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs oder chirurgisch beseitigtem Stadium-0-*in-situ*-Melanom; c) Jede derzeitige psychiatrische Störung, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors die Fähigkeit der Patientin zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder die Interpretation ihrer Daten beeinträchtigen würde. Patientinnen mit schwerer Depression, posttraumatischer Belastungsstörung, basierend auf den fünf Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, die nach Meinung des Prüfers oder der psychiatrischen Fachkraft instabil oder medikamentös nicht gut eingestellt waren oder deren Vorgeschichte oder Stabilität nicht festgestellt werden konnte oder deren Psychopharmaka-Behandlungsschema sich in den drei Monaten vor dem Screening geändert hatte oder sich voraussichtlich während des Studie geändert hätte; d) Hatte eine systemische Autoimmunerkrankung (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, systemische Sklerose, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, vaskulitische Syndrome usw.). Eine Psoriasis, die keine systemische Therapie erfordert oder voraussichtlich erfordern wird, wurde zugelassen; 17. War schwanger oder stillend oder beabsichtigte während des Studienzeitraums bis zu einem Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		schwanger zu werden oder während des Studienzeitraums oder innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Dosis des Studienmedikation Eizellen zu spenden; 18. Verwendete verbotene Medikamente, wie in Abschnitt 3.4.4.1 beschrieben (geeignete Ausschlussfristen für diese Medikamente sind ebenfalls darin beschrieben); 19. Hatte eine Kontraindikation oder Empfindlichkeit in der Anamnese gegenüber einer Studienmedikation oder deren Komponenten; oder in ihrer Krankengeschichte eine Arzneimittelallergie oder anderen Allergien, die nach Ansicht des Prüfers oder des medizinischen Monitors eine Kontraindikation für die Teilnahme an der Studie darstellt; 20. Hatte eine vorherige (innerhalb eines Jahres nach der Screening-1-Visite) oder aktuelle Krankengeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauchsstörungen gemäß dem Leitfaden *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5* (alle Patientinnen mussten über ihren Drogen- und Alkoholkonsum befragt werden, und dies musste im elektronischen Fallbericht [eCRF]) dokumentiert werden; 21. Hatte an einer früheren klinischen Studie teilgenommen, die die Einnahme von Relugolix beinhaltete; 22. War ein unmittelbares Familienmitglied, ein Mitarbeiter des Studienzentrums oder stand in einer abhängigen Beziehung zu einem Mitarbeiter des Studienzentrums, der an der Durchführung der Studie beteiligt war (z. B. Ehepartner, Eltern, Kind oder Geschwister); 23. War für die Teilnahme an dieser Studie aufgrund von Bedingungen ungeeignet, die die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt oder die Patientin daran hätte hindern können, die vom Prüfer, Sub-Prüfer oder medizinischen Monitor festgelegten Anforderungen an die Studie, einschließlich der Verhütungsanforderungen, einzuhalten; 24. Hatte innerhalb von acht Wochen vor der Screening-1-Visite oder während des Screeningzeitraums eine Bluttransfusion erhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: USA, Belgien, Brasilien, Chile, Italien, Polen, Südafrika, Tschechische Republik und Ungarn Verantwortlicher Arzt des Sponsors: Laura McKain, MD, *Fellow of the American College of Obstetricians and Gynecologists* (FACOG)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen; • Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen; • Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** • Anteil der Patientinnen in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, die in den letzten 35 Behandlungstagen ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine Verringerung des MBL-Volumens um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben, gemessen mit der alkalischen Hämatinmethode **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** • Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen eine Amenorrhoe erreicht haben. • Prozentuale Änderung des MBL-Volumens von Baseline zu Woche 24 • Änderung von Baseline zu Woche 24 des BPD-Scores, einer Unterskala der SSS des UFS-QoL-Fragebogens • Anteil der Patientinnen mit einer Hämoglobinkonzentration ≤ 10,5 g/dl zu Baseline, die in Woche 24 einen Anstieg von > 2 g/dl gegenüber Baseline erreicht haben • Anteil der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Wert ≤ 1 während der 35 Tage vor der letzten Dosis der Studienmedikation in der Untergruppe der Patientinnen mit einem maximalen NRS-Wert ≥ 4 für Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen während der 35 Tage vor der Randomisierung • Prozentuale Veränderung des Volumens der Uterusmyome von Baseline zu Woche 24 • Prozentuale Veränderung des Uterusvolumens von Baseline zu Woche 24 **Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** • Anteil der Patientinnen in der Relugolix + verzögert E2 / NETA-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, die in den letzten 35 Behandlungstagen ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine Verringerung des MBL-Ausgangsvolumens um mindestens 50 % gegenüber Baseline erreicht haben, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Prozentuale Änderung des MBL-Volumens von Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16 und 20 • Änderung des MBL-Volumens gegenüber Baseline, aufgeschlüsselt nach Visite • Zeit bis zum Erreichen eines MBL-Volumens von < 80 ml und eine Verringerung des MBL-Volumens um mindestens 50 % gegenüber dem MBL-Ausgangsvolumen, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode. • Anteil der Patientinnen in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, die ein MBL-Volumen von < 80 ml und eine Verringerung des MBL-Ausgangsvolumens um mindestens 50 % erreichen, aufgeschlüsselt nach Visite. • Dauerhafte Amenorrhoe-Rate, aufgeschlüsselt nach Visite. • Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaften Amenorrhoe • Zeit bis zum Erreichen einer Amenorrhoe • Anteil der Patientinnen, deren Hämoglobinkonzentration zu Baseline unter der unteren Normalgrenze lag und die in Woche 24 einen Anstieg von ≥ 1 g/dl gegenüber Baseline erreichten. • Änderung der Hämoglobinkonzentration von Baseline zu Woche 24 bei Patientinnen mit einer Hämoglobinkonzentration ≤ 10,5 g/dl zu Studienbeginn • Änderung von Baseline zu Woche 24 in der UFS-QoL-SSS • Veränderung von Baseline zu Woche 24 in der UFS-QoL-Aktivitätsskala • Anteil der Patientinnen, die einen signifikanten Anstieg von mindestens 20 Punkten von Baseline zu Woche 24 in der UFS-QoL „*Revised Activities*“-Skala erzielt haben • Anteil der Patientinnen, die eine signifikanten Anstieg von mindestens 20 Punkten von Baseline zu Woche 24 in der BPD-Skala des UFS-QoL-Fragebogens erzielt haben • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von körperlichen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 11 des UFS-QoL-Fragebogens • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von sozialen Aktivitäten durch Uterusmyomen basierend auf Frage 20 des UFS-QoL-Fragebogens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der gefühlten Beschämung durch Uterusmyomen basierend auf Frage 29 des UFS-QoL-Fragebogens • Änderung des PGA hinsichtlich der Uterusmyom-bezogene Funktion von Baseline zu Woche 24 • Änderung der PGA hinsichtlich der Uterusmyom-assoziierten Symptome von Baseline zu Woche 24 • Anteil der Patientinnen, die eine Verbesserung der Uterusmyom-assoziierten Symptome des PGA von Baseline zu Woche 24 erreichten • Anteil der Patientinnen, die eine Verbesserung des PGA hinsichtlich der Uterusmyom-bezogenen Funktion Baseline zu Woche 24 erreichten. • Änderung im MIQ-Score für körperliche Aktivitäten von Baseline zu Woche 24 • Änderung im MIQ-Score für soziale Aktivitäten und Freizeitaktivitäten von Baseline zu Woche 24 • Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen einen maximalen NRS-Wert für Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen erreicht haben, der einer Verringerung von mindestens 30 % gegenüber Baseline entspricht in der Subgruppe der Patientinnen mit einem maximalen Score ≥ 4. **Sicherheitsendpunkte** • *Treatment-Emergent Adverse Events* („Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse“ im Folgenden als unerwünschte Ereignisse bezeichnet), Veränderung der Vitalfunktionen (einschließlich Gewicht), klinischer Labortests und Elektrokardiogramme • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Knochengesundheit – Lebererkrankungen – Stoffwechselstörungen – Vasomotorische Symptome – Stimmungsschwankungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** *Amendment 2:* • Einfluss von Uterusmyomen auf Symptome, Aktivitäten und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens; • Beurteilung der Patientin hinsichtlich Funktion und Symptome, gemessen durch das *Patient Global Assessment* (PGA) für Funktion und Symptome;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Auswirkungen schwerer Menstruationsblutungen auf soziale, Freizeit- und körperliche Aktivitäten, gemessen anhand des MIQ; • Schmerzen im Zusammenhang mit Uterusmyomen; *Begründung:* Hinzufügen eines neuen sekundären Wirksamkeitsziels in Bezug auf die Auswirkungen von Uterusmyomen auf Symptome, Aktivitäten und Lebensqualität und Hinzufügen des PGA für Funktion und Symptome. Klärung des Instruments zur Bewertung der Auswirkungen schwerer Menstruationsblutungen auf soziale, Freizeit- und körperliche Aktivitäten. **Sicherheitsendpunkte** *Amendment 2:* • Bestimmung der prozentualen Veränderung der Knochendichte gemessen an der Lendenwirbelsäule (L1–L4) in Gruppe A von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zu Gruppe B bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen; • Bestimmung der Inzidenz von vasomotorischen Symptomen unter Einnahme von Relugolix 40 mg einmal täglich in Kombination mit einer 12- oder 24-wöchigen Einnahme von niedrig dosiertem Estradiol und Norethisteronacetat bei Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen im Zusammenhang mit Uterusmyomen. *Begründung:* Ziele im Zusammenhang mit der BMD-Analyse nach 12 Wochen und Analyse der vasomotorischen Symptome werden hinzugefügt. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** *Amendment 1:* • Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen eine Amenorrhoe erreicht haben, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode; • Zeit bis zum Erreichen der Amenorrhoe, gemessen anhand der alkalischen Hämatin-Methode; *Amendment 2:* • Anteil der Patientinnen, die in den letzten 35 Behandlungstagen eine Amenorrhoe erreicht haben. • Änderung von Baseline zu Woche 24 in Bezug auf die Auswirkungen von Uterusmyomen basierend auf der UFS-QoL Aktivitätssubskala;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung der körperlichen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 11 des UFS-QoL-Fragebogens; • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei der Beeinträchtigung von sozialen Aktivitäten durch Uterusmyome basierend auf Frage 20 des UFS-QoL-Fragebogens; • Änderung von Baseline zu Woche 24 in der gefühlten Beschämung durch Uterusmyome basierend auf Frage 29 des UFS-QoL-Fragebogens; • Änderung von Baseline zu Woche 24 bei Symptomen im Zusammenhang mit Uterusmyomen basierend auf dem SSS • Änderung der Lebensqualität im Zusammenhang mit Uterusmyomen von Baseline bis zu Woche 24 basierend auf der Subskala des UFS-QoL zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Änderung von Baseline zu Woche 24 des PGA für die Uterusmyom-assoziierte Funktion • Änderung von Baseline zu Woche 24 des PGA für Uterusmyom-assoziierten Symptome **Sicherheitsendpunkte** *Amendment 1:* • Prozentuale Veränderung der Knochendichte gemessen an der Wirbelsäule (Durchschnitt von L1 - L4), der gesamten Hüfte und dem Schenkelhals von Baseline zu Woche 12 und 24, gemessen mittels DXA-Scan. *Amendment 2:* • Prozentuale Veränderung der Knochendichte gemessen an der Lendenwirbelsäule (L1 - L4) in Gruppe A von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zu Gruppe B, gemessen mittels DXA-Scan. • Prozentuale Veränderung der Knochendichte gemessen an der Wirbelsäule (L1 – L4), der gesamten Hüfte und dem Schenkelhals von Baseline zu Woche 24, gemessen mittels DXA-Scan. *Begründung:* Der Endpunkt für die Bewertung der Knochendichte zu Woche 12 ist als separater Endpunkt zum Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B vorgesehen. Dieser Endpunkt wird die Einbeziehung der Add-back-Therapie in das Behandlungsschema unterstützen. **Explorative Endpunkte:** *Amendment 2:* • *Entfernung der folgenden Analyse:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung von Baseline zu Woche 24 in dem SSS und der UFS-QoL-Subskala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den einzelnen Relugolix-Behandlungsgruppen gegenüber Placebo inferentiell und gegenüber den beiden Relugolix-Gruppen deskriptiv; *Begründung:* Explorative Endpunkte im Zusammenhang mit UFS-QoL-Fragebogen werden entfernt und sekundäre Endpunkte im Zusammenhang mit Bewertungen bestimmter Komponenten des UFS-QoL-Fragebogens werden hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Ansprechrate von 25 % in der Placebo-Kontrollgruppe für die Beurteilung der Überlegenheit von Relugolix + E2 / NETA gegenüber Placebo hinsichtlich des Anteils der Patientinnen, die sowohl ein MBL-Volumen von < 80 ml als auch eine Reduktion des MBL-Volumens um mindestens 50 % in den letzten 35 Behandlungstagen erreichen, ergab sich eine Stichprobengröße von 130 Patientinnen in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe und 130 Patienten in der Placebo-Gruppe bei einer Power von> 99 %, um einen Unterschied von mehr als 30 Prozentpunkten mit einem zweiseitigen Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen. Mit 130 Patientinnen, die für jede der drei Behandlungsgruppen geplant waren, betrug die für die Studie geplante Gesamtstichprobengröße 390 Patientinnen (randomisiert 1 : 1 : 1). Die folgenden Annahmen wurden verwendet, um die Stichprobengröße für diese Studie zu bestimmen: • Zweiseitige Fehlerrate Typ I: 0,05; • Randomisierung: 1 : 1 : 1; • Responder-Rate für Placebo: 25 %; • Unterschied in den Responder-Raten zwischen der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe und der Placebo-Gruppe: 30 %; • Quote der Studienabbrüche: ca. 20 %. Unter der Annahme einer Abbrecherquote von 20 % würden ungefähr 130 Patientinnen in der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe und 130 Patientinnen in der Placebo-Gruppe mindestens 99 % Power bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 liefern, um einen Unterschied von 30 % in Responder-Raten zwischen der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe und der Placebo-Gruppe für den primären Endpunkt detektieren zu können. Mit weiteren 130 Patientinnen in der Relugolix + verzögert E2 / NETA-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe betrug die berechnete Gesamtstichprobengröße 390 Patientinnen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie waren keine Zwischenanalysen hinsichtlich der Wirksamkeit geplant. Für die Studie wurde ein *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) eingerichtet (siehe Anhang 16.1.12). Protokolle von fünf DSMB-Sitzungen sind in Anhang 16.1.12 enthalten. Bei jeder DSMB-Sitzung wurden keine Sicherheitsbedenken gemeldet. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zentrale Randomisierung erfolgte mittels *Interactive Voice and Web Response System* (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nachdem bestätigt wurde, dass alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllt waren, erfolgte die Randomisierung der Patientinnen zur Behandlung durch das IWRS während der Baseline-Visite der Patientin. Das IWRS wies der Patientin eine am Behandlungsort verfügbare Nummer des Studienbehandlungskits gemäß dem Randomisierungscode zu. Das IWRS wies auch die Patientenidentifikationsnummer (Randomisierungsnummer) zu. Zu Beginn der ersten Visite wurden die Patientinnen im Verhältnis 1 : 1: 1 zu einer der Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: • Geografische Region: Nordamerika versus „Rest der Welt“; • Mittleres Screening-MBL-Volumen, gemessen mit der alkalischen Hämatin-Methode: <225 ml gegenüber ≥ 225 ml.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Alle Patientinnen, Prüfer und Sponsoren oder Vertreter, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren hinsichtlich der Behandlung verblindet, mit Ausnahme eines oder mehrerer nicht verblindeter Statistiker, die für die Entwicklung der Randomisierungscodes sowie für die Präsentation der nicht verblindeten Daten an das DSMB auf Anfrage verantwortlich waren. Die Verblindung wurde während der Testung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aufrechterhalten; die pharmakokinetischen Konzentrationen wurden dem Sponsor verblindet oder erst nach *Database Lock* und Aufhebung der Verblindung gemeldet, oder es wurden Vorkehrungen getroffen, um Daten nur an Personen zu liefern, die für die Aufhebung der Verblindung zugelassen waren. Verblindete Sponsoren hatten nur Zugriff auf Daten zur Wirksamkeit für Datenüberwachungs- und Bereinigungszwecke, gepaart mit Dummy-Patientenidentifikationsnummern, einschließlich Post-Baseline-Werten für die Messung des MBL-Volumens und der Daten in Bezug auf den Menstruationsstatus und die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monatshygieneartikelsammlung während der Behandlung sowie die täglichen Tagebucheinträge (zur Verwendung der Monatshygieneartikelsammlung und zum Auftreten von Blutungen). Aufgrund eines Fehlers im Distributionszentrum wurde das IWRS-Bestellformular mit nicht verblindeten Informationen möglicherweise versehentlich in die Versanddokumentation für Sendungen aufgenommen, die an neun Standorte (Standort 1059, 1065, 1087, 1097, 1110, 1115, 1145, 1157, und Standort 1226) gesendet wurden. Insgesamt 11 Patientinnen erhielten Studienmedikation-Kits von Sendungen, die möglicherweise die IWRS-Bestellformulare enthielten. Die Verblindung schien auf Standortebene gewährleistet zu sein, da kein Standortpersonal die IWRS-Bestellformulare wahrgenommen hatte oder erkannte, dass möglicherweise nicht verblindete Informationen enthalten waren. Der begrenzte Umfang dieses Vorfalls wurde nicht als Einfluss auf die Integrität oder den wissenschaftlichen Wert der Studie eingestuft, zumal der primäre Endpunkt der Studie eine objektive Messung des MBL-Volumens war, welche von einem verblindeten Zentrallabor durchgeführt wurde. In LIBERTY 2 wurde bei 16 Patientinnen im IWRS die falsche Kategorie beim MBL-Volumen vermerkt (< 225 ml vs. ≥ 225 ml). Im eCRF wurde dagegen das korrekte MBL-Volumen vermerkt (< 225 ml vs. ≥ 225 ml). Es wurden jedoch keine wesentlichen Auswirkungen in einer der wichtigen primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunktanalysen bei Verwendung des MBL-Volumens (< 225 ml vs. ≥ 225 ml) basierend auf dem IWRS bzw. dem eCRF beobachtet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch das IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	a) Ja b) Ja c) Ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	• Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg für 24 Wochen; • Relugolix 40 mg Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 12 Wochen, gefolgt von Relugolix 40 mg Tablette plus einer Kapsel, die eine Tablette mit E2 1 mg und NETA 0,5 mg enthält, für 12 Wochen; • Relugolix Placebo-Tablette plus eine Placebo-Kapsel für 24 Wochen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen für die Wirksamkeitsendpunkte:** *Modified Intent to Treat (mITT) Population*: Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung der modifizierten ITT-Population (mITT) durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Die mITT-Population wurde als alle randomisierten Patientinnen definiert, die eine Prüfmedikation (Relugolix bzw. Placebo oder E2 / NETA bzw. Placebo) erhielten (unabhängig von der Dauer der Einnahme oder der Dosis). Wirksamkeitsanalysen wurden von der Behandlungsgruppe wie randomisiert durchgeführt. *Per-Protocol-Population:* Die Per-Protocol-Population bestand aus den Patientinnen der mITT-Population, die keine der angegebenen wichtigen Protokollabweichungen hatten (siehe Abschnitt 5.3 des SAP). Die Per-Protocol-Population wird nicht analysiert, wenn diese Population > 95 % oder < 50 % der mITT-Population ausmacht. Die Per-Protocol-Population wird zur Sensitivitätsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet. Die Per-Protocol-Population und die zugehörige Teilmenge wichtiger Protokollabweichungen werden identifiziert, bevor die Verblindung der Studie aufgehoben wird. *Safety Population:* Sicherheitsanalysen werden unter Verwendung der *Safety*-Population durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Die *Safety*-Population entspricht der mITT-Population und ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, die eine beliebige Menge an Studienmedikation erhalten haben. Sicherheitsdaten werden von der Behandlungsgruppe entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung (nicht der randomisierten Behandlung) analysiert. Jede Patientin, die mindestens eine Dosis Relugolix erhalten hat, wird als Relugolix-Patientin betrachtet. **Statistische Auswertung** *Primärer Wirksamkeitsendpunkt*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die folgende primäre Hypothese für den primären Wirksamkeitsendpunkt wird getestet: Null Hypothese H_{01}: $\pi_R \leq \pi_P$ versus Alternativ-Hypothese H_{a1}: $\pi_R > \pi_P$ wobei π_R und π_P die Responder-Raten in Woche 24 / *End Of Treatment* (EOT) für Relugolix + E2 / NETA (Gruppe A) bzw. Placebo (Gruppe C) sind. Der Behandlungsvergleich zwischen Relugolix + E2 / NETA und Placebo wird unter Verwendung einer Cochran-Mantel-Haenszel-Teststatistik analysiert, stratifiziert nach dem mittleren MBL-Volumen zu Baseline unter Verwendung der alkalischen Hämatin-Methode (< 225 ml gegenüber ≥ 225 ml) und nach der geografischen Region (Nordamerika vs. „Rest der Welt“). *Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte* Der Behandlungseffekt von Relugolix + E2 / NETA (Gruppe A) im Vergleich zu Placebo (Gruppe C) wird unter Verwendung eines *Gate-Keeping*-Verfahrens auf die alpha-geschützten sekundären Endpunkte getestet. Vergleichsstatistiken (p-Werte, 95% KI für Unterschiede) werden für den Behandlungsvergleich der Relugolix + E2 / NETA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe für alle anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte bereitgestellt. *Explorative Wirksamkeitsendpunkte* Vergleichsstatistiken (p-Werte, 95% KI für Unterschiede) wurden für den Behandlungsvergleich von Relugolix + E2 / NETA mit Placebo für alle anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte bereitgestellt. Der Behandlungsunterschied zwischen Relugolix + verzögert E2 / NETA und Placebo wird formal nur auf den primären Wirksamkeitsendpunkt getestet. Es werden keine statistischen Tests auf Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Relugolix-Gruppen für einen der anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Vergleiche zwischen den beiden Relugolix-Gruppen waren deskriptiv.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt** *Sensitivitätsanalysen:* Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt: • Sensitivitätsanalyse 1: Um die möglichen Auswirkungen der Verwendung nicht validierter Monatshygieneartikel zu bewerten, wird der primäre Endpunkt als Sensitivitätsanalyse auf ähnliche Weise wie die primäre Analyse unter Verwendung des validierten MBL-Volumens der Woche 24 / EOT analysiert (nur aus validierten oder validierten, aber nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		autorisierten Monatshygieneartikel und ohne nicht validierte Produkte). • Sensitivitätsanalyse 2: Um die möglichen Auswirkungen fehlender Daten aufgrund einer unzureichenden Erfassung der Monatshygieneartikel zu bewerten, wird der primäre Endpunkt mit einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der in Tabelle 8 des SAP beschriebenen Regeln für den Umgang mit fehlenden Daten analysiert, wobei das beobachtete MBL-Volumen zur Bewertung des Responder-Status in Woche 24 / EOT verwendet wird, wenn die Sammlung der Monatshygieneartikel unvollständig war. Diese Regeln unterscheiden sich von denen, die in der Primäranalyse verwendet wurden, darin, dass keine Imputation für Patientinnen mit < 100 % Rückgabe der Monatshygieneartikel und einem angegebenen MBL-Volumen von < 80 ml und einer Reduktion von ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert, durchgeführt wird (Tabelle 8 des SAP). • Sensitivitätsanalyse 3: Um die möglichen Auswirkungen eines vorzeitigen Abbruchs auf den primären Endpunkt zu bewerten, wird der primäre Endpunkt mit einer Sensitivitätsanalyse analysiert, die den Responder-Status der Patientinnen wie folgt definiert: o Patientinnen, die die Studienmedikation in den ersten vier Wochen abgebrochen haben oder die die Studienmedikation zwischen Woche 4 und Woche 12 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer Operation oder einer anderen Intervention bei starken Menstruationsblutungen, berichteter mangelnder Wirksamkeit oder Blutungsbeschwerden abgebrochen haben, werden als Non-Responder gewertet; o Bei allen anderen Patientinnen wird der Responder-Status anhand von Daten aus dem Bewertungszeitraum der Woche 24 / EOT unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward*-Methode definiert. • Sensitivitätsanalyse 4: Um die möglichen Auswirkungen der Dauer und der vollständigen Exposition der Behandlung zu bewerten, wird der primäre Endpunkt als Sensitivitätsanalyse für die *Completers Population* analysiert. Die *Completers Population* ist definiert als Patientinnen in der mITT-Population, die eine 24-wöchige Studienbehandlung abgeschlossen haben. • Sensitivitätsanalyse 5:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der primäre Endpunkt wird in der *Per Protocol Population* als Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der für die Primäranalyse angegebenen Methoden analysiert. • Sensitivitätsanalyse 6: Als Sensitivitätsanalyse für die Primäranalyse unter Verwendung des Mixed-Effects-Modells zur Imputation fehlender MBL-Volumina in Woche 24 / EOT wird der Ansatz der multiplen Imputation implementiert. *Subgruppenanalysen:* • Alter: < 40 / ≥ 40 Jahre • BMI (kg/m^2) zu Baseline: < 30 / ≥ 30 • Geografische Region: Nordamerika vs. Rest der Welt • Ethnie: Schwarz bzw. afroamerikanisch / weiß / asiatisch / andere • Ethnizität: Hispanisch bzw. lateinamerikanisch / nicht hispanisch bzw. lateinamerikanisch • MBL-Ausgangsvolumen (ml): < 225 / ≥ 225 • Uterusvolumen zu Baseline (cm^3): < 300, ≥ 300 cm^3 • Maximaler NRS-Score zu Baseline: < 4 / ≥ 4
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Randomisierte Patientinnen** Relugolix + E2 / NETA: 126 Relugolix + verzögert E2 / NETA: 127 Placebo: 129 **b) Patientinnen, die die Behandlung erhalten haben** Relugolix + E2 / NETA: 125 Relugolix + verzögert E2 / NETA: 127 Placebo: 129 **c) Patientinnen, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden** *mITT Population:* Relugolix + E2 / NETA: 125 Relugolix + verzögert E2 / NETA: 127 Placebo: 129 *Per Protocol Population:* Relugolix + E2 / NETA: 113 Relugolix + verzögert E2 / NETA: 120 Placebo: 122
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	**Relugolix + E2 / NETA:** • Behandelte Patientinnen n = 125 (99,2 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• Behandlung abgeschlossen n = 102 (81,0 %) • Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 23 (18,3 %) Abbruchgründe: • Unerwünschtes Ereignis n = 2 (1,6 %) • Protokollabweichung n = 1 (0,8 %) • *Lost to Follow-Up* n = 4 (3,2 %) • Widerruf der Einwilligung n = 13 (10,3 %) • Mangelnde Wirksamkeit n = 2 (1,6 %) • Schwangerschaft n = 0 • Andere Gründe n = 1 (0,8 %) **Relugolix + verzögert E2 / NETA:** • Behandelte Patientinnen n = 127 (100 %) • Behandlung abgeschlossen n = 98 (77,2 %) • Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 29 (22,8 %) Abbruchgründe: • Unerwünschtes Ereignis n = 15 (11,8 %) • Protokollabweichung n = 2 (1,6%) • *Lost to Follow-Up* n = 2 (1,6 %) • Widerruf der Einwilligung n = 6 (4,7 %) • Mangelnde Wirksamkeit n = 1 (0,8%) • Schwangerschaft n = 0 • Andere Gründe n = 3 (2,3 %) **Placebo:** • Behandelte Patientinnen n = 129 (100 %) • Behandlung abgeschlossen n = 102 (79,1 %) • Behandlung vorzeitig abgebrochen n = 27 (20,9 %) Abbruchgründe: • Unerwünschtes Ereignis n = 6 (4,7 %) • Protokollabweichung n = 1 (0,8%) • *Lost to Follow-Up* n = 7 (5,4 %) • Widerruf der Einwilligung n = 6 (4,7 %) • Mangelnde Wirksamkeit n = 1 (0,8 %) • Schwangerschaft n = 1 (0,8 %) • Andere Gründe n = 5 (3,9 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie LIBERTY 2 wurde am 03. Mai 2017 gestartet und am 10.Juli 2019 beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie LIBERTY 2 wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

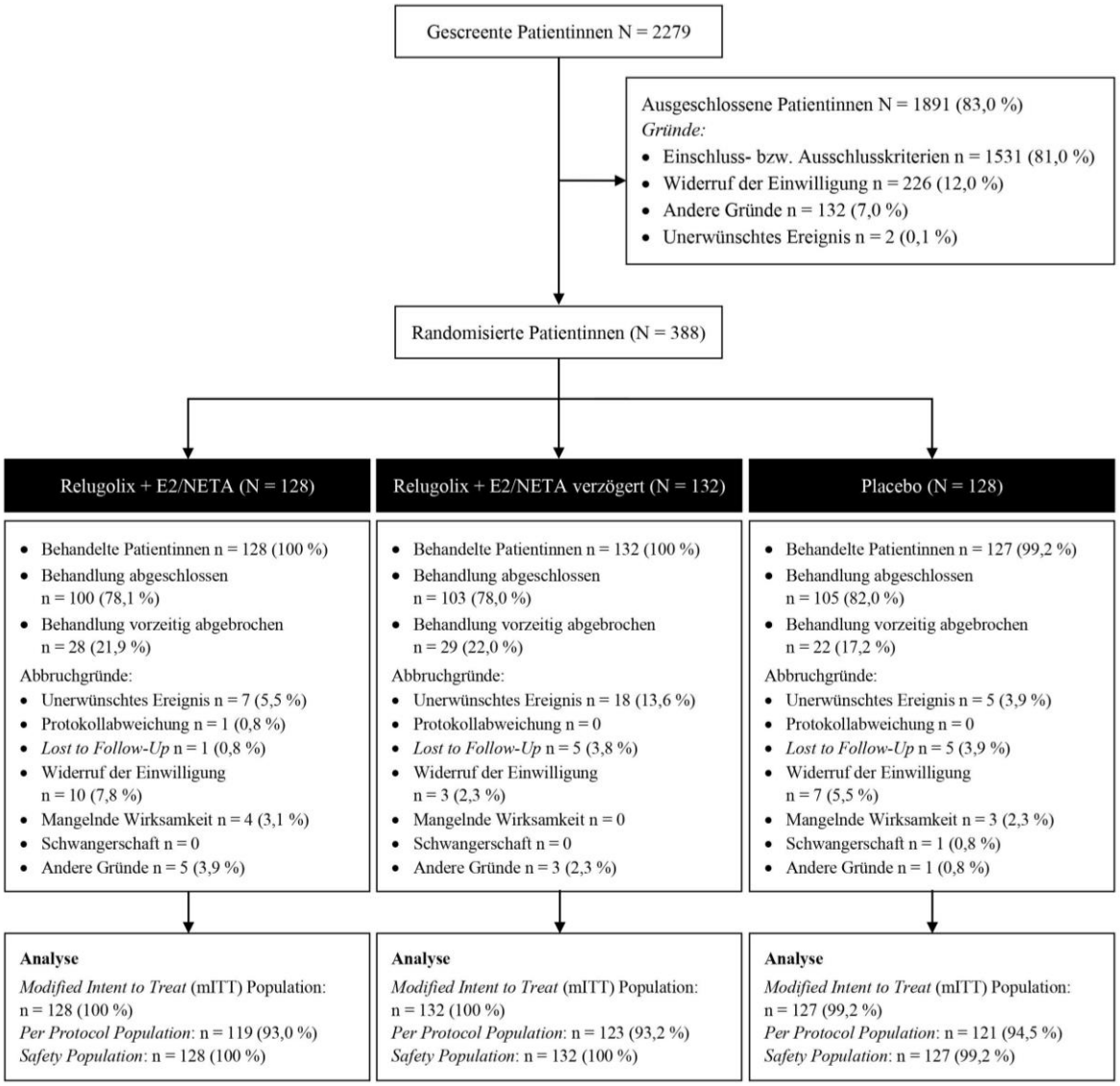


Abbildung 4-161: Patientenfluss der Studie LIBERTY 1 gemäß CONSORT

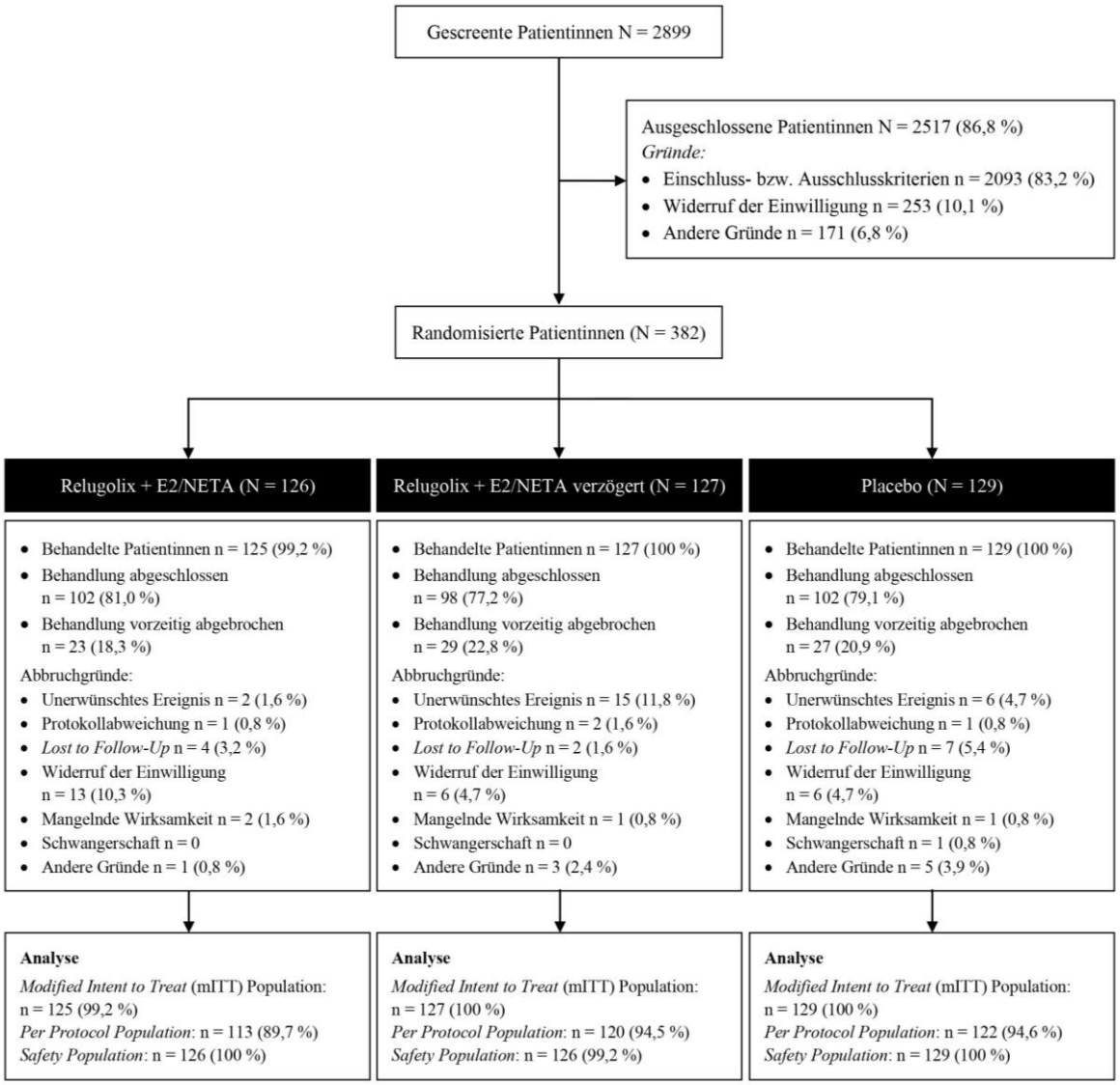


Abbildung 4-162: Patientenfluss der Studie LIBERTY 2 gemäß CONSORT

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-226 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie LIBERTY 1 und LIBERTY 2

Studien: LIBERTY 1 und LIBERTY 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Myovant Sciences GmbH (2020) LIBERTY 1: Clinical Study Report: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids Report Date: 31 Jan 2020	CSR LIBERTY 1
Myovant Sciences GmbH (2020) LIBERTY 2: Clinical Study Report: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids Report Date: 31 Jan 2020	CSR LIBERTY 2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei LIBERTY 1 und LIBERTY 2 handelt es sich um randomisierte Studien. Die zentrale Randomisierung erfolgte durch ein *Interactive Web Response System* (IWRS).

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 wurde die Randomisierungssequenz mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) erzeugt. Während der gesamten Studie waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt auch keine Hinweise auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Normalisierung des MBL-Volumens

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.
Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.
Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Darstellung erfolgt ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Reduktion des MBL-Volumens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.
Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.
Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Erreichen einer Amenorrhoe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.
Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.
Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Numerische Rating-Skala für Schmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.
Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.
Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: UFS-QoL-Fragebogen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.
Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.
Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.
Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.
Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien LIBERTY 1 und LIBERTY 2 waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet.
Die Relugolix-Kombinationstherapie (Relugolix 40 mg Tablette plus eine Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg) bzw. im Placeboarm die Placebo-Tablette sowie die Placebo-Kapsel wurden jeweils in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Die Relugolix-Tablette und die entsprechende Placebo-Tabletten bzw. die Kapsel mit einer Tablette E2 1 mg und NETA 0,5 mg und die entsprechende Placebo-Kapsel waren jeweils identisch in Größe, Form und Farbe.
Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren alle Patientinnen sowie alle an der Durchführung und Interpretation der Studien beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfer, Mitarbeiter vor Ort und Sponsoren verblindet. Die Darstellung erfolgt

ergebnisunabhängig und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Siehe separates Dokument „2021-08-27_Modul4A_Relugolix_Anhang4-G“.